

EXPERIENTIA



REVUE MENSUELLE DES SCIENCES PURES ET APPLIQUÉES
MONATSSCHRIFT FÜR DAS GESAMTE GEBIET DER NATURWISSENSCHAFT
RIVISTA MENSILE DI SCIENZE PURE E APPLICATE
MONTHLY JOURNAL OF PURE AND APPLIED SCIENCE

Editores:

A. v. MURALT · L. RUZICKA · J. WEIGLE

Bern

Zürich

Genève

Redactor: P.-D. Dr. H. Mislin, Basel

VERLAG BIRKHÄUSER AG · BASEL 10

SUISSE - SCHWEIZ - SVIZZERA - SWITZERLAND

Vol. II - Fasc. 5

15. V. 1946

Fr. 2.—

SOMMAIRE - INHALT - SOMMARIO - CONTENTS

L. MONNÉ: Struktur- und Funktionszusammenhang des Zytoplasmas	153
H. W. FLOREY: Penicillin	160
A. v. WACEK: Der chemische Aufbau des Holzes	171

Communications provisoires - Vorläufige Mitteilungen

Comunicazioni provvisorie - Preliminary reports

H. CASIER et A. L. DELAUNOIS: Recherches sur la pseudo-cholinestérase du sérum et la cholinestérase vraie des globules rouges	180
E. ZWINGGI: Eine Produktdarstellung für das Deckungskapital	182
H. D. MEGAW: Crystal Structure of Barium Titanium Oxide at different Temperatures	183
M. BERGER, NG. PH. BUU-HOÏ, P. et R. DAUDEL et S. MAY: Etude du métabolisme d'une substance affectant la coagulation sanguine par la méthode des indicateurs radioactifs	184
G. MANSFELD: Die Sofortwirkung des Thyroxins und ihre klinische Bedeutung	185
F. P. BOWDEN and M. A. STONE: Visible Hot Spots on Sliding Surfaces	186
W. H. SCHOPFER: Sulfamidés et acides nucléiques	188
M. MONNIER: Les manifestations électriques consensuelles de l'activité rétinienne chez l'homme (Electrorétinographie binoculaire)	190
F. GROSS: Der Einfluß von Desoxycorticosteron auf die Azetylcholinwirkung am isolierten Froschherz	191

Compte rendu des publications - Bücherbesprechungen - Resoconti delle pubblicazioni - Reviews

The Mathematical Discoveries of Newton. By H. W. Turnbull (Blackie & Son Ltd., London 1945)	
Mathematical Cuneiform Texts. By O. Neugebauer and A. Sachs (Published jointly by the American Oriental Society and the American Schools of Oriental Research, New Haven, Connecticut 1945) (Ref. J. O. Fleckenstein)	193
Principes de Physiologie générale. Par Henri Frédéricq (Vaillant-Carmanne, Liège, et Masson, Paris 1943)	
Traité élémentaire de Physiologie humaine. Par Henri Frédéricq (Vaillant-Carmanne, Liège, et Masson, Paris 1944) (Ref. G. Boehm)	193

Informations - Informationen - Informazioni - Notes

Experientia majorum — Aufruf des International Council of Scientific Unions (I.C.S.U.) — Congrès — Regenerationes: Zeitschrift für Chemie	194/196
---	---------

«*Experientia*» publiera:

1. des *articles originaux* écrits dans une des langues principales sur les recherches scientifiques récentes;
2. de *brèves communications*;
3. informera ses lecteurs des événements marquants de la vie scientifique, donnera des *comptes rendus concernant les récentes publications, les congrès et les assemblées*.

«*Experientia*» si propone di pubblicare:

1. *articoli originali riassuntivi*, in una delle principali lingue usate dalla scienza, ad opera di autori di diversi paesi, su risultati scientifici di grande interesse;
2. *brevi relazioni*;
3. *recensioni di nuovi libri, relazioni di congressi e riunioni*, come pure altre comunicazioni su importanti avvenimenti nel campo delle scienze naturali.

Die «*Experientia*» stellt sich die Aufgabe:

1. durch *zusammenfassende Originalartikel* in einer der wissenschaftlichen Hauptsprachen von Autoren aus verschiedenen Ländern über Forschungsergebnisse berichten zu lassen, die im Vordergrund des Interesses stehen;
2. kurze *vorläufige Mitteilungen* aufzunehmen;
3. durch Besprechung neuerschienenen *Bücher*, durch Referate über *Kongresse und Versammlungen* sowie durch andere Mitteilungen über die bedeutendsten Ereignisse des naturwissenschaftlichen Lebens zu informieren.

The aim of «*Experientia*» is:

1. to publish comprehensive articles embodying the results of recent scientific research. These will be written in one of the principal scientific languages and contributed by authors in various countries;
2. to publish *brief reports*;
3. to give information about the most important events in natural science by means of *reviews of the latest books, reports on congresses and meetings*, as well as through other communications.

EXPER.

L'«*Experientia*» paraît le 15 de chaque mois. Vente et abonnement dans toutes les librairies suisses et étrangères, ou directement chez l'éditeur. Prix du numéro fr. 2.—. Abonnement pour un an fr. 20.— pour la Suisse; pour l'étranger fr. 24.—. Ces prix s'entendent en francs suisses.

Adresser toute correspondance touchant la rédaction de l'«*Experientia*» exclusivement à l'éditeur soussigné.

Dernier délai d'admission pour les manuscrits: 25 jours avant la parution, c'est-à-dire le 20 du mois pour le numéro du mois suivant.

Les auteurs recevront gratuitement, s'ils le désirent, 100 tirés à part de format 14,5 sur 21 cm, sans couverture. Pour le prix d'un nombre plus grand et pour la couverture, s'adresser à l'éditeur. Les tirages à part doivent être commandés *avant* l'impression du périodique.

Prix pour les annonces, en Suisse: $\frac{1}{4}$ page fr. 200.—, $\frac{1}{2}$ page fr. 120.—, $\frac{1}{4}$ page fr. 70.—. Placements spéciaux: prix sur demande. Annonces: *Senger-Annoncen*, Zurich 2, Gotthardstraße 61, tél. 25 22 02; Bâle: tél. 3 74 92.

L'«*Experientia*» est imprimée en Suisse.

Editions Birkhäuser S.A., Bâle 10 (Suisse), Elisabethenstrasse 15, tél. 4 98 00; adresse télégraphique: Edita Bâle.

Die «*Experientia*» erscheint am 15. jedes Monats und kann im In- und Auslande durch jede Buchhandlung oder direkt beim unterzeichneten Verlag bezogen werden. Der Preis einer Einzelnummer beträgt Fr. 2.—. Das Jahresabonnement kostet in der Schweiz Fr. 20.—; im Ausland Fr. 24.—. Preise in Schweizer Währung.

Alle Zuschriften an die Redaktion der «*Experientia*» sind ausschließlich an den unterzeichneten Verlag zu richten.

Redaktionsschluß 25 Tage vor Erscheinungstermin, d. h. am 20. des Monats für den folgenden Monat.

Die Autoren erhalten auf Wunsch 100 Gratisseparatabzüge im Format 14,5×21 cm ohne Umschlag. Die Kosten für weitere Sonderdrucke und für Umschläge sind beim Verlag zu erfragen. Separatabzüge sind *vor* dem Druck der Zeitschrift zu bestellen.

Preise für Inlandanzeigen: $\frac{1}{4}$ Seite Fr. 200.—, $\frac{1}{2}$ Seite Fr. 120.—, $\frac{1}{4}$ Seite Fr. 70.—; für Vorzugsseiten besondere Vereinbarung. Inseratenannahme: *Senger-Annoncen*, Zürich 2, Gotthardstraße 61, Tel. 25 22 02; Basel: Tel. 3 74 92.

Die «*Experientia*» wird in der Schweiz gedruckt.

Verlag Birkhäuser AG., Basel 10 (Schweiz), Elisabethenstrasse 15, Tel. 4 98 00; Telegrammadresse: Edita Basel

«*Experientia*» esce al 15 di ogni mese e può esser richiesta a ogni libreria svizzera o estera, o anche direttamente alla Casa editrice. Il prezzo del singolo fascicolo è di fr. 2.—. L'abbonamento annuo è di fr. 20.— per la Svizzera; all'estero fr. 24.—. I prezzi vanno intesi in valuta svizzera.

Tutti gli invii alla redazione di «*Experientia*» vanno indirizzati esclusivamente alla sottoindicata Casa editrice.

La redazione di ogni fascicolo si chiude 25 giorni prima del termine di pubblicazione, cioè al 20 del mese, per il mese seguente.

Gli autori ricevono, su desiderio, 100 estratti del formato 14,5×21 cm, senza copertina. Il prezzo degli estratti in più e della copertina viene indicato, su richiesta, dalla casa editrice. Gli estratti vanno ordinati prima della stampa della Rivista.

Prezzi per annunci in Svizzera: $\frac{1}{4}$ pag. fr. 200.—, $\frac{1}{2}$ pag. fr. 120.—, $\frac{1}{4}$ pag. fr. 70.—; per pagine speciali, accordi da stabilire. Gli annunci sono da inviare a *Senger-Annoncen*, Zurigo 2, Gotthardstraße 61, tel. 25 22 02; Basilea: tel. 3 74 92.

«*Experientia*» si stampa in Svizzera.

Casa editrice Birkhäuser S.A., Basilea 10 (Svizzera), Elisabethenstrasse 15, tel. 4 98 00; Indirizzo telegrammi: Edita Basilea.

«*Experientia*» is published on the 15th of every month, and can be obtained in any country through the booksellers or from the publishers. The price per number is fr. 2.—, by annual subscription by inland-mail fr. 20.—; other countries fr. 24.—. Prices in Swiss currency.

All communications to the editors should be addressed to the publishers. All manuscripts for publication in a given number must be in the hands of the publishers on the 20th of the preceding month.

The authors receive, on request, 100 reprints 14,5×21 cm without cover free of charge.

For the prices of additional reprints and covers, inquiries should be addressed to the publishers. Reprints must be ordered before the number is printed.

Prices for inland-advertising: $\frac{1}{4}$ page frs. 200.—, $\frac{1}{2}$ page frs. 120.—, $\frac{1}{4}$ page frs. 70.—. Advertisements should be sent to *Senger-Annoncen*, Zurich 2, Gotthardstraße 61, phone 25 22 02; Basle: phone 3 74 92.

Published by Birkhäuser Ltd., Basle 10 (Switzerland), Elisabethenstrasse 15, Phone 4 98 00; Telegrams: Edita Basle.

Printed in Switzerland / E. Birkhäuser & Cie., Basel

Lehr- und Handbücher der Ingenieurwissenschaften

1. Band der Sammlung

VORLESUNGEN ÜBER BAUSTATIK

BAND I

von Dr. sc. techn. FRITZ STÜSSI

o. Professor für Baustatik, Hoch- und Brückenbau in Stahl und Holz
an der Eidgenössischen Technischen Hochschule in Zürich.

Der vorliegende erste Band der «Vorlesungen über Baustatik» enthält in etwas erweiterter Form den Stoff, der den Studierenden der Abteilung für Bauingenieurwesen an der Eidgenössischen Technischen Hochschule im dritten Semester vorgetragen wird. Er umfaßt die Berechnung der statisch bestimmten Systeme, die Berechnung der Spannungen und elastischen Formänderungen, sowie eine Einführung in die Stabilitätsprobleme und einen Abriß einer Statik der Seile.

XI und 368 Seiten mit 336 Figuren. In Ganzleinenband Fr. 38.50. Broschiert Fr. 34.50

★

5. Band der Sammlung

MECHANIK

BAND I

von

ERNST MEISSNER†

weiland Professor
an der E.T.H., Zürich

und

HANS ZIEGLER

Professor
an der E.T.H., Zürich

Dieses Werk ist aus den Vorlesungen entstanden, welche am Lehrstuhl für technische Mechanik für die Studierenden des Ingenieurwesens, der Mathematik und Physik an der Eidgenössischen Technischen Hochschule gehalten werden. Es versucht, den theoretischen Grundlagen wie den Forderungen der Praxis gerecht zu werden und dem angehenden Ingenieur, Mathematiker oder Physiker ein solides Fundament der wichtigsten Zweige der Mechanik zu vermitteln. — Der vorliegende Band umfaßt die Statik der starren Körper, die Hydrostatik und die elementare Festigkeitslehre. In zwei weiteren Bänden wird die Behandlung der Dynamik folgen.

340 Seiten mit 409 Figuren. In Ganzleinenband Fr. 36.—. Broschiert Fr. 32.—

Zu beziehen durch die Buchhandlungen

VERLAG BIRKHÄUSER BASEL

METHURAL - Tabletten

- Hohe polyvalente Wirksamkeit
- Große Verwendungs- und Dosierungsbreite
- Absolute Unschädlichkeit
- Farblosigkeit und Metallfreiheit
- Angenehmer Geschmack
- Für Kinder und Erwachsene verwendbar

INDIKATIONEN:

Gegen aerogene und Tröpfchen-Infektion, speziell bei Epidemien (Diphtherie, Scharlach, Grippe). Bei bestehender oder beginnender Angina, Erkältungen, Schluckbeschwerden, Husten etc.

Lit.: O. Acklin, Therap. Umschau, Heft Nr. 4, 1945



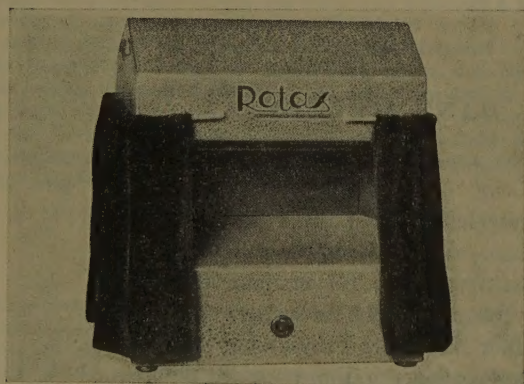
SCHAFFHAUSEN

DOSIS

Für Kinder und Erwachsene: Alle Stunden eine Tablette langsam im Mund zergehen lassen. Bei erhöhter Infektionsgefahr und therapeutisch alle $\frac{1}{2}$ Stunde eine Tablette

Packung à 36 Lutschtabletten Fr. 2.08 dét.

Kl.-Packung à 1000 Lutschtabletten Fr. 42.50 pro med.



Ultraviolett-Analysen-Quarzlampe

für rasche und genaue Untersuchungen auf den Gebieten der Lebensmittelkontrolle, Textilfärberei, Gerberei, Gummi, Lackfarben, Edelsteine etc.

Verlangen Sie Offerte

CARL KIRCHNER AG., BERN

Telephon 2 45 97

Freiestraße 12

Seit 1. Januar 1946 erscheint in unserem Verlag die Zweimonatsschrift

ELEMENTE DER MATHEMATIK

Revue de mathématiques élémentaires

Rivista di matematica elementare

Zeitschrift zur Pflege der Mathematik und zur Förderung des mathematisch-physikalischen Unterrichts

Organ für den Verein Schweizerischer Mathematiklehrer

Die Zeitschrift hat in ihrem Arbeitsbereich Abhandlungen aus allen Gebieten der reinen und angewandten Mathematik, der mathematischen Physik und der Geschichte der Mathematik aufgenommen, die für ein breiteres Publikum von allgemeinem Interesse sind. Sie versucht, durch Forschungsberichte und Literaturübersichten die Verbindung zwischen der Schulmathematik und der wissenschaftlichen Forschung aufrechtzuerhalten. Die zahlreichen Aufgaben, für die eine besondere Rubrik reserviert wurde, sollen dem Lehrer mannigfache Hinweise für den Unterricht geben.

Abonnementspreis für jährlich 6 Hefte im Umfang von je 16 Seiten Fr. 6.- (Ausland Fr. 9.-) Einzelnummer Fr. 1.50

Abonnementsbestellungen durch jede Buchhandlung oder beim

VERLAG BIRKHÄUSER BASEL

Struktur- und Funktionszusammenhang des Zytoplasmas¹

Von LUDWIK MONNÉ², Stockholm

Die Oberfläche der lebenden, unter ganz normalen Bedingungen untersuchten Seeigelleier ist positiv doppelbrechend in bezug auf den Radius (RUNNSTRÖM, MONNÉ³ und BROMAN, MONROY⁴). Es konnte festgestellt werden, daß die Doppelbrechung von der Eirinde verursacht wird. Es konnte ausgeschlossen werden, daß sie von den äußeren Hüllen des Eies herrührt. Die Doppelbrechung verschwindet vollständig oder wird erheblich abgeschwächt unter der Einwirkung lipidlösender Mittel. Die Rinde der Oozyten kann unter dem Einfluß dieser Mittel sogar negativ doppelbrechend werden. Die Rinde der reifen Eier ist höchstens 1 μ dick. Aus diesen Befunden müssen wir schließen, daß die Eirinde eine submikroskopische Struktur besitzt⁵. Sie ist aus miteinander abwechselnden Eiweißfolien und Lipidlamellen aufgebaut. Die stabförmigen Lipidmoleküle sind senkrecht zur Oberfläche und die fadenförmigen Polypeptidketten der Eiweiße sind tangential in allen möglichen Richtungen angeordnet. Sowohl auf dem animalen als auch auf dem vegetativen Pol des Seeigelleies befindet sich eine kleine Papille, deren Basis zwischen gekreuzten Nikols lebhaft als eine kurze, gerade, relativ stark doppelbrechende Linie aufleuchtet (RUNNSTRÖM, MONNÉ und WICKLUND). Auf den beiden Polen muß also die Eirinde eine etwas abweichende Struktur besitzen. Die Doppelbrechung und Struktur der Eirinde können durch starkes Zentrifugieren nicht verändert werden. Es ist anzunehmen, daß innerhalb der Eirinde die Polypeptidketten einzeln verlaufen und nicht, wie im Entoplasma, in Bündeln angeordnet sind. Eine, in bezug auf den Radius positive Doppelbrechung konnte, nach Ausschaltung aller störenden Faktoren, auch an der Oberfläche der Spermatozyten und Spermatiden von *Lithobius forficatus* sowie von einigen Pulmonatenarten, mit einem empfindlichen Glimmerkompensator festgestellt werden. Die erwähnte Doppelbrechung kann nur von den radial orientierten Lipidmolekülen verursacht sein. In der Rinde hämolysierter (SCHMITT,

BEAR und PONDER) und lebender (MONNÉ) Erythrozyten konnte auch eine durch Lipide verursachte Doppelbrechung nachgewiesen werden. Durch Mikrozinzination konnte festgestellt werden, daß die Oberfläche vieler Zellen sehr reich an Kalzium und Magnesium ist (SCOTT u. a.). Außerdem konnte Adenylnukleinsäure in der Rinde des Zytoplasmas gefunden werden (LUNDEGÄRDH und STENLID). Es ist möglich, daß in der Plasmamembran die Phosphorsäuregruppen der Phosphatide und der Nukleinsäuren durch die zweiwertigen Kalziummoleküle miteinander zusammengehalten werden.

Das Zytoplasma besteht aus der Rinde und aus dem Entoplasma. Es ist noch nicht entschieden, ob die selektiv permeable Plasmamembran mit der ganzen Rinde oder nur mit der äußeren Schicht dieser Rinde identisch ist. Jedenfalls muß die Rinde des Zytoplasmas von den äußeren Hüllen der Zelle unterschieden werden. Die letzteren können nämlich entfernt werden, ohne daß dabei die Zelle abgetötet wird (CHAMBERS; RUNNSTRÖM, MONNÉ und BROMAN). Die Rinde kann dagegen nicht zerstört werden, ohne daß dabei das Leben der ganzen Zelle vernichtet wird. Die Rinde muß also als ein integrierender Bestandteil des lebenden Zytoplasmas aufgefaßt werden. Es muß schließlich hervorgehoben werden, daß die Rinde gegen das Entoplasma scharf abgegrenzt ist. Die beiden Bestandteile des Zytoplasmas sind deutlich voneinander verschieden.

Die in der Rinde konzentrierten Lipide erklären sehr gut die bekannte Tatsache, daß die Zelle sehr leicht von den lipidlöselichen, nicht aber von den lipoidunlöslichen Stoffen überflutet wird. Darauf beruht die passive Permeabilität, welche heute schon ziemlich gut bekannt ist. Die Zelle ist jedoch auch imstande, zahlreiche lipoidunlösliche Stoffe, welche für das Leben notwendig sind, aufzunehmen. Das ist die aktive Permeabilität (Lit. bei HÖBER), welche sehr eng mit dem Stoffwechsel verbunden ist. Energie ist notwendig zur Aufnahme der lipoidunlöslichen Stoffe. Auf welche Weise diese Stoffe aufgenommen werden, ist heute so gut wie unbekannt. Auf diesem Gebiete sind wir auf reine Hypothesen angewiesen. Man hat angenommen, daß die Permeabilität der Zelle durch temporäre «Durchlöcherung» der lipoidhaltigen Plasmamembran erhöht wird (BERNSTEIN; HÖBER¹). Man

¹ Die einzelnen Arbeiten konnten nur in beschränktem Maße erwähnt werden. Die wichtigste Literatur kann in den angeführten Schriften gefunden werden.

² Wenner-Grens-Institut für experimentelle Biologie an der Universität in Stockholm und Zoologische Station der Akademie der Wissenschaften in Kristineberg.

³ L. MONNÉ, Arkiv Zoologi (Stockholm) 36 A, 23 (1945).

⁴ A. MONROY, Exper. 1, 335 (1945).

⁵ Die Literatur über die Doppelbrechung des Protoplasmas ist bei W. J. SCHMIDT, Erg. Physiol. 44 (1941) zusammengefaßt.

¹ R. HÖBER, Physikalische Chemie der Zelle, 1926.

kann sich etwa denken, daß innerhalb der lebenden Plasmamembran ein stellenweises, rhythmisches, sich sehr schnell wellenförmig fortpflanzendes Verschwinden und Wiederauftreten von Lipoidmolekülen stattfindet und daß dabei die lipoidunlöslichen Stoffe durch die temporär lipoidfreien Stellen hindurchgelassen werden. Auch ist es möglich, daß die Nukleinsäure-Kalzium-Phosphatid-Verbindungen der Plasmamembran sehr schnell abgebaut und wiederaufgebaut werden. Die dabei temporär auftretenden elektropositiven (Kalzium) und elektronegativen (Phosphorsäure) Gruppen könnten für die Absorption von Anionen und Kationen von Bedeutung sein. Man kann sich auch denken, daß die mit Lipoidmolekülen besetzten Polypeptidketten der Plasmamembran sich durch Faltung und Dehnung bewegen, so daß die Maschen zwischen ihnen bald größer und bald kleiner werden. Dadurch können verschiedene Stoffe eingesaugt und ausgestoßen werden. Für die erwähnten Prozesse muß natürlich Energie vom Stoffwechsel geliefert werden.

Das *Entoplasma* ist nicht so dicht strukturiert wie die Rinde. Über die Struktur des Protoplasmas wurde sehr viel diskutiert. Heute muß dieses Problem als definitiv gelöst gelten. Auch das undifferenzierte Zytoplasma hat eine *fibrilläre Struktur*. Das konnte auf folgende Weise einwandfrei bewiesen werden. Die Zytoplasmakomponenten verschiedener Eier wurden durch Zentrifugieren geschichtet. Die von allen Einschlüssen befreite Schicht des Grundzytoplasmas war jetzt doppelbrechend (MOORE und MILLER; PFEIFFER; MONNÉ). In diesem Fall konnte also die Doppelbrechung des Grundzytoplasmas sicher nicht von ihren doppelbrechenden Einschlüssen vorgetäuscht sein. Durch Zentrifugieren wurden die aus Polypeptidketten aufgebauten fibrillären Bestandteile des Grundzytoplasmas parallel orientiert und dadurch wurde ihre Doppelbrechung nachweisbar gemacht. Die Zellen werden durch derartige experimentelle Eingriffe nicht geschädigt. Auch durch Hypertonie (RUNNSTRÖM und MONNÉ) und Vitalfärbung kann eine Orientierung der Zytoplasmafibrillen herbeigeführt werden, ohne daß die Zelle irreversibel geschädigt wird. Die dabei auftretende Doppelbrechung des Grundzytoplasmas kann von derjenigen ihrer Einschlüsse unterschieden werden. Manchmal ist das Grundzytoplasma auch unter ganz normalen Bedingungen doppelbrechend.

In zahlreichen Fällen konnte festgestellt werden, daß Bündel von Zytoplasmafibrillen negativ doppelbrechend in bezug auf ihre Länge sind. Unter der Einwirkung lipoidlösender, aber nukleinsäurefixierender Mittel verschwindet die negative Doppelbrechung. Sie kann also nicht von der Ribonukleinsäure verursacht sein (MONNÉ). Es ist also offenbar, daß die negative Doppelbrechung von den stabförmigen Lipoidmolekülen, welche senkrecht zu den Polypeptidketten der Zytoplasmafibrillen orientiert sind, herrührt. Es über-

wiegt also die Doppelbrechung der Lipoide. Die Doppelbrechung der Eiweiße überwiegt in den Fällen, in welchen Bündel von Zytoplasmafibrillen sich als positiv doppelbrechend in bezug auf ihre Länge erweisen. Es sind natürlich auch Fälle möglich, in welchen sich die beiden Doppelbrechungen ungefähr die Waage halten, so daß die Zytoplasmafibrillen als isotrop erscheinen.

Die in lebenden Zellen durch polarisationsoptische Untersuchungen nachgewiesenen fibrillären Strukturen des Grundzytoplasmas sind unzweifelhaft, wenigstens zum Teil, mit denjenigen Fibrillen identisch, welche schon von zahlreichen älteren Autoren in fixierten Zellen beobachtet und als Fila, Spongioplasma usw. bezeichnet worden sind. Die durch Anhäufung und Zusammendrängung von Zytoplasmafibrillen entstandenen Strukturvergrößerungen sind in der Literatur als Ergastoplasma bekannt. Weiter unten werden Beweise angeführt, daß die Zytoplasmafibrillen als Bündel zahlreicher Polypeptidketten und nicht als einzelne Polypeptidketten aufzufassen sind. Es ist zweckmäßig, die Flüssigkeit, welche den Raum zwischen den Zytoplasmafibrillen erfüllt, als Enchylema zu bezeichnen. Dieser Ausdruck wurde schon von älteren Autoren benutzt. Im Enchylema, zwischen den Zytoplasmafibrillen liegen Mitochondrien, Dotterkörnchen und andere zelluläre Einschlüsse.

Von den Zytoplasmafibrillen wird nicht ein Netzwerk, sondern ein Geflecht gebildet (FLEMMING, RETZIUS, MONNÉ u. a.). Die Fibrillen sind nicht gleichmäßig im Zytoplasma verteilt. An den einen Orten des Zytoplasmas sind die Fibrillen dicht zusammengedrängt und an den anderen ist ihr Gefüge mehr oder weniger stark aufgelockert. Die Einschlüsse des Zytoplasmas, besonders die Mitochondrien sammeln sich an denjenigen Stellen, wo das Geflecht der Fibrillen stark aufgelockert ist. Einschlußfrei sind diejenigen Stellen, wo die Zytoplasmafibrillen dicht zusammengedrängt sind. Vom aufgenommenen Wasser werden die Zytoplasmafibrillen auseinandergedrängt. Unter der Einwirkung dehydrierender Mittel nähern sich die Zytoplasmafibrillen einander stark an und gleichzeitig wird das dazwischenliegende Enchylema, zusammen mit den in ihm suspendierten Einschlüssen (Mitochondrien, Pigment, Dotterkörnchen) ausgepreßt (RUNNSTRÖM; LINDAHL und ÖRSTRÖM; MONNÉ). Die bekannten Protoplasmaströmungen kommen dadurch zustande, daß an den einen Orten der Zelle Wasser von den Zytoplasmafibrillen abgegeben und an den anderen Wasser von ihnen aufgenommen wird. Die Zytoplasmafibrillen fließen in der einen Richtung und das Enchylema zusammen mit den Mitochondrien in der entgegengesetzten. Während der Zellteilung fließen die Zytoplasmafibrillen zu den Polen und das Enchylema (MONNÉ) mit den Mitochondrien (SPEK, BĚLAŘ) zum Äquator der Teilungsspindel. Während der Spermatozytenteilungen einiger Dipterenarten werden die Mito-

chondrien sehr genau im Äquator angesammelt (POLUSZYŃSKI).

In den meisten runden Zellen liegen die Zytoplasmafibrillen unregelmäßig in allen Richtungen des Raumes. In manchen Fällen, insbesondere in kleinen, runden Zellen, haben die Zytoplasmafibrillen auch unter normalen Bedingungen eine gewisse Neigung, sich hauptsächlich tangential anzuordnen. In differenzierten Zellen ist die Orientierung der Zytoplasmafibrillen verschiedenartig, und sie ist unzweifelhaft von der Gestalt der betreffenden Zellen abhängig. Auf der Kernmembran bildet sich bisweilen eine relativ dicke, aus tangential orientierten Zytoplasmafibrillen entstandene Hülle. Die Kernmembran ist immer negativ, die Hülle entweder isotrop oder positiv doppelbrechend in bezug auf den Radius. Die erwähnte Hülle darf jedoch nicht mit der äußeren Rinde des Zytoplasmas verglichen werden. In der ersteren sind Bündel von Polypeptidketten, in der letzteren einzelne Polypeptidketten tangential angeordnet.

Eine mikroskopisch nachweisbare Querstreifung haben die Chromosomen, die Myofibrillen quergestreifter Muskeln, und, wie wir weiter unten sehen werden, auch die Zytoplasmafibrillen. Die Chromosomen bestehen aus thymonukleinsäurehaltigen und thymonukleinsäurefreien Abschnitten, welche regelmäßig miteinander abwechseln. Es wurde schon von zahlreichen älteren Autoren (z. B. RETZIUS) beobachtet, daß in den Zytoplasmafibrillen winzige Körnchen in gleichen Abständen voneinander eingebettet sind. Es wird allgemein angenommen, daß in den isotropen Abschnitten der quergestreiften Muskeln die Polypeptidketten gefaltet und in den anisotropen Abschnitten gestreckt und parallel zueinander orientiert sind (Lit. bei FREY-WYSSLING¹). Mit dem Elektronenmikroskop konnte eine submikroskopische Querstreifung auch in anderen Eiweißfibrillen entdeckt werden, und zwar in Kollagenfibrillen, in glatten Muskelfibrillen (SCHMITT, HALL und JAKUS, SCHMITT) und an Spermiumschwänzen (HARVEY und ANDERSON). In sehr stark gestreckten Sehnen kann die Querstreifung stellenweise auch im gewöhnlichen Mikroskop gesehen werden. Die Streifen weichen nämlich so weit auseinander, daß sie die Auflösungsgrenze dieses Mikroskops überschreiten. Es ist also sehr wahrscheinlich, daß alle Eiweißfibrillen eine mikroskopische oder submikroskopische Querstreifung besitzen, welche darauf beruht, daß Abschnitte mit gefalteten und gestreckten Polypeptidketten regelmäßig miteinander abwechseln. Das trifft wahrscheinlich für die Chromosomen (PFEIFFER) und für die Zytoplasmafibrillen zu.

Schon am Anfang dieses Jahrhunderts war man der Meinung, daß im Zytoplasma chromatinähnliche Körperchen, welche als *Chromidien* bezeichnet wurden, vorkommen (R. HERTWIG). Die Chromidialhypothese

wurde besonders von GOLDSCHMIDT weiterausgebaut. Ebenso glaubte man, daß Nukleinsäure nicht allein im Zellkern, sondern auch im Zytoplasma vorkommt und VAN HERWERDEN hat dafür einen Beweis, welcher noch heute unanfechtbar ist, erbracht. Trotzdem hat sich diese Erkenntnis in der Wissenschaft nicht durchsetzen können, offenbar deshalb, weil man glaubte, daß die Eigenschaften der Nukleinsäuren, welche im Chromatin des Zellkerns und in den Chromidien des Zytoplasmas vorkommen, dieselben sein müssen. Heute wissen wir, daß das nicht der Fall ist. Ultraviolette Strahlen von der Wellenlänge 2600 Å werden sowohl von der Feulgen-positiven Thymonukleinsäure als auch von der Feulgen-negativen Ribonukleinsäure intensiv absorbiert. Dieselben Strahlen werden nicht nur von den Feulgen-positiven Chromosomen, sondern auch vom Feulgen-negativen Zytoplasma intensiv absorbiert (CASPERSSON; CASPERSSON, LANDSTRÖM-HYDÉN und AQUILONIUS u. a.). Von Pyronin werden die ribonukleinsäurehaltigen Komponenten ziemlich elektiv gefärbt, wenn man sich der von UNNA angegebenen Methode bedient. Das Zytoplasma verliert die Fähigkeit, sich mit diesem Farbstoff zu tingieren, wenn es zuvor mit dem Ferment Ribonuklease behandelt wird (BRACHET). Von der Ribonuklease wird nur die Ribonukleinsäure, nicht aber die Thymonukleinsäure zersetzt. Im Zytoplasma kann also nur die Ribonukleinsäure, nicht aber die Thymonukleinsäure nachgewiesen werden. Die letztere kommt nur im Chromatin vor. Die Ribonukleinsäure ist im Zytoplasma nicht diffus verteilt, sondern an winzige Körnchen, welche mit den bekannten Chromidien identisch sind, gebunden. Die Chromidien sind nämlich Feulgen-negativ, sie färben sich ziemlich elektiv mit Pyronin, werden von der Ribonuklease angegriffen und absorbieren intensiv das ultraviolette Licht von der erwähnten Wellenlänge.

Von den älteren Autoren wurden als Chromidien nicht nur die Einzelchromidien, sondern vielfach auch chromidienhaltige Bündel von Zytoplasmafibrillen (Chromidialstränge) bezeichnet. Im vorliegenden Artikel sind unter der Bezeichnung Chromidien nur die winzigen Einzelchromidien, welche im ganzen Grundzytoplasma verstreut sind, gemeint. Die Chromidien können mit den Chromomeren der Chromosomen verglichen werden. Von den meisten älteren Autoren wurden die Chromidien mit den Mitochondrien verwechselt. Nur wenige von ihnen machten hier eine Ausnahme. Heute ist es definitiv bewiesen, daß Chromidien und Mitochondrien zwei verschiedene Komponenten des Zytoplasmas sind. In zentrifugierten Seeigeleiern liegen Chromidien und Mitochondrien in verschiedenen Schichten. Die Mitochondrien lassen sich nicht mit Pyronin färben (MONNÉ) und ultraviolette Strahlen werden von ihnen nicht absorbiert (HARVEY und ANDERSON; LAVIN und POLLISTER). Sie können also nur unbedeutende Mengen von Ribonukleinsäure enthalten. Die Chromidien können in fixierten zentri-

¹ A. FREY-WYSSLING, *Protoplasma Monogr.* 15 (1938).

fugierten Seegeleiern in derjenigen Schicht, welche dem scheinbar einschlußfreien Grundzytoplasma lebender Eier entspricht, nachgewiesen werden. Im Gegensatz zu den Mitochondrien absorbieren sie das ultraviolette Licht (HARVEY und ANDERSON) und färben sich mit Pyronin. Auch aus den Arbeiten CLAUDES geht es unzweideutig hervor, daß Chromidien und Mitochondrien verschieden voneinander sein müssen.

Lebende, zentrifugierte Seegeleier wurden unter Zuhilfenahme des Phasenkontrastkondensors von ZEISS untersucht. Innerhalb des Grundzytoplasmas konnten keine Chromidien gesehen werden (MONNÉ). Auch im Dunkelfeld sind sie in unbeschädigten Zellen unsichtbar. Die Mitochondrien sind dagegen in beiden Fällen sehr gut sichtbar. Seegeleier wurden in Bouin-Lösung fixiert und mit Eisenhämatoxylin gefärbt. In solchen Präparaten erscheinen die Chromidien als winzige, hart an der Auflösungsgrenze des Mikroskops liegende Körnchen. Die gefärbten Chromidien können also kaum größer als $0,2 \mu$ sein. Die Chromidien treten deutlich als einzelne Körperchen hervor, da sie nicht dicht gepackt sind und im gefärbten Zustande das Licht stark absorbieren. Unzweifelhaft sind sie durch Adsorption des Farbstoffes bedeutend größer geworden. Wir dürfen wohl annehmen, daß die Chromidien im ungefärbten Zustande kaum größer als $0,1 \mu$ sind. Man kann deutlich sehen, daß die Chromidien durch Fädchen miteinander verbunden sind. Die Chromidien sind in zentrifugierten Seegeleiern in der Grundzytoplasmaschicht, in welcher auch die Doppelbrechung erscheint, am stärksten zusammengedrängt. Durch Zentrifugieren können die Chromidien von den doppelbrechenden Zytoplasmafibrillen nicht getrennt werden. Die Chromidien bilden einen integrierenden Bestandteil dieser Fibrillen. Die *Zytoplasmafibrillen sind also aus den ribonukleinsäurehaltigen Chromidien und aus den ribonukleinsäurefreien Interchromidien, welche regelmäßig miteinander abwechseln, aufgebaut*. Die Zytoplasmafibrillen haben also einen ähnlichen Bau wie die Chromonemata, aus welchen die Chromosomen zusammengesetzt sind. Die Chromonemata unterscheiden sich von den Zytoplasmafibrillen nur dadurch, daß die ersteren Thymo- und die letzteren Ribonukleinsäure enthalten. Es konnte festgestellt werden, daß die Doppelbrechung der Zytoplasmafibrillen von der Ribonukleinsäure nicht beeinflusst wird (MONNÉ). Daraus wurde geschlossen, daß die Ribonukleinsäuremoleküle ungeordnet sind, und zwar deshalb, weil sie nur an die gefalteten Anteile der Polypeptidketten angeschmiegt sind. Die gestreckten Nukleinsäuremoleküle können nicht senkrecht, sondern nur parallel zu den Polypeptidketten orientiert sein (SCHMITT). Allem Anschein nach bestehen die Zytoplasmafibrillen, ebenso wie andere Eiweißfibrillen, aus Abschnitten mit gestreckten und gefalteten Polypeptidketten, welche regelmäßig miteinander abwechseln. In den Chromidien sind die Polypeptidketten gefaltet, in den Interchromidien ge-

streckt. Ribonukleinsäure ist nur an die gefalteten Polypeptidketten gebunden.

Die Interchromidien sind bedeutend dünner als die Chromidien. Die letzteren sind vielleicht zweimal so dick als die ersteren. Wir dürfen wohl annehmen, daß die Interchromidien ca. $0,05 \mu$ dick sind. Ebenso dick sind die Elementarfibrillen, in welche Spermiumschwänze schon von BALLOWITZ zerlegt worden sind. So dünne Fibrillen können im gewöhnlichen Mikroskop gesehen werden, da ihre Länge oberhalb seiner Auflösungsgrenze liegt. Neulich wurden diese Elementarfibrillen mit dem Elektronenmikroskop untersucht (SCHMITT¹; HARVEY und ANDERSON). Die Elementarfibrillen müssen als ein wichtiges submikroskopisches Strukturelement betrachtet werden, da ihre Dicke und Anzahl per Spermiumschwanz sehr konstant ist. Die Zytoplasmafibrillen können also mit den Elementarfibrillen der Spermiumschwänze verglichen werden. Derartige Elementarfibrillen können aus 2000 parallelen Polypeptidketten bestehen, wenn die letzteren ebenso dicht gepackt sind wie im Myosin (Lit. über Myosin bei WEBER).

Allem Anschein nach bestehen alle Eiweißfibrillen aus Abschnitten mit gestreckten und gefalteten Polypeptidketten, welche regelmäßig miteinander abwechseln. Nur diejenigen Fibrillen, welche wachsen und sich durch Teilung vermehren, enthalten Nukleinsäure in den Abschnitten mit gefalteten Polypeptidketten. Nukleinsäure ist zur Eiweißsynthese notwendig (CASPERSSON, BRACHET). Nur in Anwesenheit von Nukleoproteiden kann ein Wachstum erfolgen. Es unterliegt keinem Zweifel, daß das Zytoplasmaweiß von den Chromidien synthetisiert wird. Die Chromidien sind Zentren des Zytoplasmawachstums. Sie können sich durch Teilung vermehren. Es ist möglich, daß die Interchromidien zwischen zwei Tochterchromidien auf eine ähnliche Weise gebildet werden, wie die Teilungsspindel zwischen zwei Tochterzentrosomen, und daß die Zytoplasmafibrillen auf diese Weise verlängert werden. Die erwähnten Fibrillen werden während der Zellteilung quer durchschnitten. Es ist noch nicht entschieden, ob sich die Zytoplasmafibrillen auch in der Längsrichtung teilen können. Die Chromidien sind in lebhaft wachsenden Zellen sehr reich an Ribonukleinsäure, ihr isoelektrischer Punkt sinkt und deshalb sind sie relativ stark basophil. In ausgewachsenen Zellen sind die Chromidien arm an Ribonukleinsäure, ihr isoelektrischer Punkt steigt und deshalb sind sie relativ stark azidophil.

Reife Eier des Seeigels *Psammechinus miliaris* wurden einige Stunden mit einer 0,2-Mol.-Lösung von Natriumazid in Seewasser behandelt. In einer solchen Lösung können die Eier sehr lange verweilen, ohne daß Zytolyse eintritt. Nach kurzer Zeit sehen die Eier so aus, als wenn sie mit einer starken hypertonischen

¹ F. O. SCHMITT, *Advances in Protein Chemistry* 1 (1944).

Salzlösung behandelt worden wären. Die später auftretenden strukturellen Veränderungen wurden an fixierten Präparaten untersucht (MONNÉ). Die Zytoplasmafibrillen legten sich parallel aneinander. Es

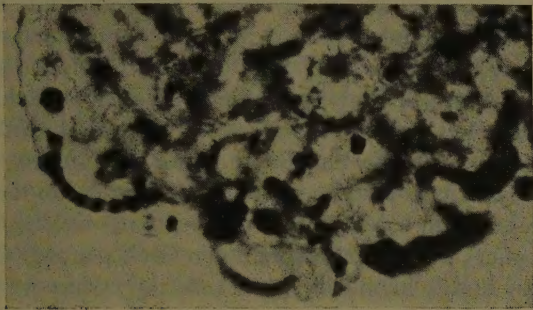


Fig. 1.

konnten alle Übergänge zwischen einzelnen Fibrillen und dünneren oder dickeren Fibrillenbündeln beobachtet werden. Im extremen Fall bildeten sich dicke, quergestreifte Stränge (Fig. 1, 2), welche sehr lebhaft an die Speicheldrüsenchromosomen von *Drosophila* erinnerten. Es ist interessant, daß die ribonukleinsäurehaltigen Chromidien nur mit Chromidien und die ribonukleinsäurefreien Interchromidien nur mit Interchromidien so regelmäßig miteinander konjugieren. Die von den Fibrillen ausgeschiedene Flüssigkeit bildet einen Tropfen am Ende des Stranges (Fig. 4). An nicht genügend differenzierten Präparaten tritt die erwähnte Querstreifung nicht hervor (Fig. 3).

Aus zertrümmerten Zellen konnten winzige, als Makromoleküle bezeichnete Körperchen isoliert werden (STERN, CLAUDE, JEENER und BRACHET¹ u. a.). Es handelt sich hier um Moleküleaggregate, welche neben

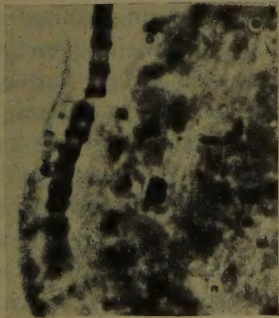


Fig. 2.



Fig. 3.

anderen Stoffen Eiweiße und Ribonukleinsäure enthalten. Ihre Größe schwankt zwischen 0,3 und 0,05 μ . Es unterliegt also kaum einem Zweifel, daß diese Körperchen mit den Chromidien identisch sind. Die kugelförmige Gestalt der Makromoleküle, welche auch keine Strömungsdoppelbrechung zeigen, kommt im Elektronenmikroskop zum Vorschein (STERN). Das stimmt

ausgezeichnet mit der oben mitgeteilten Tatsache, daß die Doppelbrechung des Zytoplasmas von der Ribonukleinsäure der Chromidien nicht beeinflusst wird. Wir haben also wirklich zuverlässige Beweise dafür, daß in den Chromidien die Ribonukleinsäuremoleküle ungeordnet und die Polypeptidketten gefaltet sind.

Nicht nur isotrope, sondern auch doppelbrechende Stoffe konnten aus zertrümmerten Zellen isoliert werden (SZENT GYÖRGYI, BRACHET und JEENER¹; HOERR u. a., Literatur bei SCHMITT). Reinigung und genauere Untersuchung dieser Stoffe ist erwünscht, da die bisherigen Resultate noch sehr widersprechend sind. Jedenfalls stammen diese Stoffe zum Teil aus dem Kern und zum Teil aus dem Zytoplasma. Es ist sogar gelungen, Chromosomen oder chromosomenähnliche Körper aus gewöhnlichen Ruhekernen und Spermiumköpfen zu isolieren (CLAUDE und POTTER²;

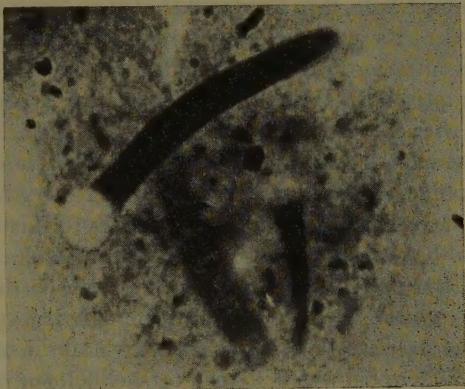


Fig. 4.

MIRSKY und POLLISTER). Die erwähnten Stoffe enthielten Thymonukleinsäure und waren doppelbrechend.

Allem Anschein nach können die Zytoplasmafibrillen in Chromidien und Interchromidien zertrümmert werden. Die letzteren sind unter den doppelbrechenden Zellextrakten zu suchen. Es ist eine alte, bekannte Tatsache, daß quergestreifte Muskeln nicht nur in der Längsrichtung gespalten, sondern auch in der Querrichtung in anisotrope (BOWMANSche Scheiben) und isotrope Abschnitte zerlegt werden können. Vielleicht wird es in Zukunft gelingen, auch andere Eiweißfibrillen in Abschnitte mit gestreckten und gefalteten Polypeptidketten zu fragmentieren.

Die mit den Chromidien identischen Makromoleküle enthalten Eiweißstoffe, welche reich an SH-Gruppen sind, Kalzium und Magnesium, Ribonukleinsäure, Phosphatide, alle Atmungsenzyme und zahlreiche Hydrolasen (STERN, CLAUDE, JEENER und BRACHET; BARRON³ u. a.). Durch Untersuchungen, welche an

¹ R. JEENER und J. BRACHET, Acta biol. Belg. 4 (1941, 1942).

² A. CLAUDE und J. S. POTTER, J. exp. Med. 77 (1943).

³ BARRON, BENSLEY, HOERR, SCHMIDT, STERN sowie die Übersichten anderer Autoren in Biol. Symposia 10 (1943).

¹ J. BRACHET, Ann. Soc. Roy. Belg. 73 (1943).

veraschten mikroskopischen Präparaten ausgeführt worden sind (SCOTT, KRUSZYŃSKI), konnte festgestellt werden, daß Kalzium und Magnesium in allen Zellkomponenten, welche reich an Thymo- oder Ribonukleinsäure sind, in großer Menge vorkommen. Die schon von WARBURG aus zertrümmerten Zellen isolierten, atmenden Körperchen sind nichts anderes als Chromidien. Es ist möglich, aber noch nicht erwiesen, daß gebundenes Glykogen an die Chromidien geknüpft ist. Das freie Glykogen muß natürlich zwischen den Zytoplasmafibrillen liegen. Es ist interessant, daß die Enzyme, welche den Stoffwechsel besorgen, nicht diffus zerstreut, sondern in bestimmten Körperchen konzentriert sind. Die Chromidien sind nicht nur Wachstums-, sondern auch Stoffwechselzentren des Zytoplasmas.

Bemerkenswert ist die Tatsache, daß die Aktivität der Atmungsenzymssysteme (Chromidien) im isolierten Zustande viel höher ist als in intakten Zellen. Die Zelle ist also imstande, ihre Enzymaktivität zu kontrollieren (BARRON). Es unterliegt kaum einem Zweifel, daß diese Kontrolle durch die Lipide, welche mit polarisationsoptischen Methoden im ganzen Zytoplasma nachgewiesen werden können, ausgeübt wird. Bei der Zertrümmerung der Zelle geht ein bedeutender Teil der Lipide verloren und deshalb steigt die Aktivität der isolierten Atmungsenzymssysteme. Zytolysierte Eier können bisweilen stärker atmen als lebende (WARBURG). Bei der Zytolyse werden bekanntlich die Bindungen zwischen Eiweißen und Lipiden gesprengt. Dasselbe geschieht in beschränktem Maße in geschädigten Zellen, bei welchen auch tatsächlich ein Emporschnellen der Atmung beobachtet worden ist (BROCK, DRUCKREY und HERKEN). Das befruchtete Seeigellei atmet bekanntlich intensiver als das unbefruchtete. Der Zustand der Lipide wird bei der Befruchtung verändert (RUNNSTRÖM, ÖHMAN). Lebende Zellen können von proteolytischen Enzymen nicht angegriffen werden. In zytolysierten Zellen werden dagegen diese Enzyme aktiv, und es tritt Autolyse ein. Schon BIEDERMANN war der Meinung, daß die Eiweiße der Zelle durch Lipide vor den erwähnten Enzymen geschützt sind.

Die Oberflächen der in den Chromidien zusammengedrängten Atmungsenzyme und Hydrolasen sind von Lipoidmolekülen besetzt. Auf diese Weise werden die Enzyme von ihren Substraten ferngehalten. Bei der Reizung werden allem Anschein nach die Lipide von der Enzymoberfläche verdrängt. Das Enzym kann jetzt mit seinem Substrat in Berührung kommen und es wird eine chemische Reaktion, welche zu irgendeinem physiologischen Prozeß führen kann, ausgelöst. Die Lipide spielen hier eine ähnliche Rolle wie die lipidlöslichen Narkotika in den Experimenten WARBURGS. Oxalsäure wird an der Oberfläche von Blutkohle zu CO_2 und Wasser oxydiert. Wenn die Oberfläche der Kohle von den Molekülen des Narkotikums besetzt

wird, so können die Oxalsäuremoleküle mit der Kohle nicht in Berührung kommen und die Oxydation wird gehemmt.

Manches spricht dafür, daß in den Chromidien die Phosphorsäuregruppen der Phosphatide und der Nukleinsäure durch die zweiwertigen Kalziumatome miteinander verbunden werden. Wenn wir annehmen, daß bei der Reizung diese Verbindung irgendwie zersetzt wird, so muß Kalzium frei werden, was auch tatsächlich von HEILBRUNN u. a. nachgewiesen worden ist. Außerdem ist es bekannt, daß Kalzium zur Aktivierung der Adenosintriphosphatase notwendig ist, und daß damit die chemische Reaktionskette beginnt, welche zur Phosphorylierung, zum Abbau von Glykogen, zur Glykolyse und schließlich zur aeroben Oxydation (Atmung) führt. Die Adenosintriphosphatase, welche in zahlreichen Zellen gefunden worden ist, soll in quer gestreiften Muskelzellen mit dem Myosin identisch sein (Literatur bei POTTER¹). Es ist also möglich, daß in anderen Zellen die Adenosintriphosphatase in den Interchromidien zu suchen ist.

Die Chromidien sind miteinander durch Interchromidien in langen Ketten zusammengefügt, und deshalb ist eine gegenseitige Beeinflussung der sich in den einzelnen Chromidien abspielenden Stoffwechselprozesse möglich. Die Zytoplasmafibrillen dienen zweifellos auch zur Reizleitung. Es ist möglich, daß die Nukleinsäure-Kalzium-Phosphatid-Verbindung sehr schnell und rhythmisch auf- und abgebaut wird, und daß sich diese Veränderung wellenförmig längs der Zytoplasmafibrillen ausbreitet. Derartige Prozesse müssen natürlich von bioelektrischen Strömen begleitet sein. Das temporäre Auftreten von positiven und negativen Ladungen an den Zytoplasmafibrillen kann, ebenso wie die bekannten Strömungen, für das Hineinwandern der an der Zelloberfläche adsorbierten Anionen und Kationen von Bedeutung sein. In diesem Zusammenhang muß an LILLIES² Modell der Nervenleitung und an die von VON MURALT ausgesprochene Idee, daß bei der Nervenleitung ein «Umklappen» des Cholinarms der Phosphatidmoleküle stattfindet, erinnert werden. Es ist also möglich, daß jede Reizung auf einer rhythmischen Zustandsänderung oder auf einem rhythmischen Abbau der Lipide beruht, und daß dadurch die spezifischen Funktionen der Muskelkontraktion, Nervenleitung, Zilienbewegung, Resorption und Exkretion ausgelöst werden. Narkotika müssen diese Zustandsänderung der Lipide irgendwie verhindern.

Struktur und Funktion des Zytoplasmas sind innig miteinander verknüpft. Es wird zwischen Ruheatmung und Erregungsatmung unterschieden. Die erstere liefert die Energie, welche zur Aufrechterhaltung der normalen Zellstruktur notwendig ist (RUNNSTRÖM). Die letztere liefert die Energie, durch welche die jeden Funktionsverlauf begleitenden, mikroskopischen und

¹ V. R. POTTER, *Advances in Enzymol.* 4 (1944).

² E. COWDRY, *General Cytology* (1924).

submikroskopischen Strukturveränderungen herbeigeführt werden. Die Fibrillen differenzierter Gewebe entstehen allem Anschein nach aus den undifferenzierten Zytoplasmafibrillen, und deshalb kann in allen derselbe Bauplan erkannt werden.

Die Chromidien haben die Eigenschaften der seit langem theoretisch postulierten «Biogenmoleküle» (HERMANN, PFLÜGER, VERWORN u. a.). Sie wachsen, sie vermehren sich durch Teilung, sie haben einen Stoffwechsel und allem Anschein nach auch eine gewisse Irritabilität. Sie haben alle Haupteigenschaften lebender Wesen. Nur sind sie keine Einzelmoleküle, sondern Molekülkomplexe. Virus hat nur eine dieser Eigenschaften, es wächst und vermehrt sich, aber es atmet nicht und hat auch keine Irritabilität.

Nicht nur Chromidien, sondern auch *Mitochondrien* konnten aus zertrümmerten Zellen isoliert werden (BENSLEY, HOERR, CLAUDE, DITTMAR u. a.). Man glaubt, in den Mitochondrien bedeutende Mengen von Ribonukleinsäure gefunden zu haben. Das ist aber unvereinbar mit der Tatsache, daß in fixierten Zellen das ultraviolette Licht von den Mitochondrien kaum absorbiert wird (HARVEY und ANDERSON) und deshalb fühlt man sich zur Annahme genötigt, daß die Präparate isolierter Mitochondrien noch stark mit Chromidialsubstanz verunreinigt sind.

In lebhaft wachsenden Zellen steigt nicht nur die Menge der in den Chromidien befindlichen Ribonukleinsäure (CASPERSSON u. a.), sondern auch die Masse des Golgi-Apparats und der Mitochondrien (Literatur bei HIRSCH¹), welche bekanntlich reich an Lipoiden sind. Es ist sehr wahrscheinlich, daß die Eiweiße von den Chromidien und die Lipide des Zytoplasmas von den Mitochondrien und vom Golgi-Apparat synthetisiert werden. Die Mitochondrien enthalten neben Phosphatiden auch große Mengen von Cholesterin (DITTMAR). Allem Anschein nach wird das Cholesterin von den Mitochondrien und die Phosphatide mit ungesättigten Fettsäuren hauptsächlich vom Golgi-Apparat synthetisiert. Die von den beiden Plasmakomponenten gebildeten Lipide können sich nun längs der Fibrillen gleichmäßig über das ganze Zytoplasma ausbreiten. Auf diese Weise können die während der Zellfunktion (besonders Reizung) verbrauchten Lipide ersetzt werden.

Große Mengen von Cholesterol und Phosphatiden wurden aus isolierten Kernen extrahiert (STONE-BOURGH). Merkwürdigerweise enthalten die Kernphosphatide nur gesättigte Fettsäurereste². Offenbar muß auch der Kern an der Lipidsynthese beteiligt sein (HANSTEEN-CRANNER, MONNÉ). Allem Anschein

nach werden die vom Kern gebildeten Lipide abgebaut und innerhalb des Golgi-Apparats und der Mitochondrien in die spezifischen zytoplasmatischen Lipide umgewandelt. Neulich ist es gelungen, an der Oberfläche der Nukleolen in lebenden Ovozyten einiger Tierarten, mit einem empfindlichen Glimmerkompensator, nach Ausschaltung aller störenden Effekte, eine Doppelbrechung, welche positiv in bezug auf den Radius ist, festzustellen (MONNÉ). Diese Doppelbrechung ist wahrscheinlich von den stabförmigen, radial orientierten Lipoidmolekülen verursacht. Der Kern muß auch als Zentrum des Eiweißstoffwechsels aufgefaßt werden (CASPERSSON).

Die Mitochondrien und der Golgi-Apparat haben sicher eine Reihe verschiedener Funktionen. Ihre Fähigkeit, verschiedene Stoffe zu speichern, ist allgemein bekannt. Auf diese Weise können sie das Grundzytoplasma vor Beschädigung durch die erwähnten Stoffe schützen. Die Mitochondrien sind bekanntlich sehr empfindlich gegen Änderungen der osmotischen Verhältnisse. Sie können vielleicht das Grundzytoplasma durch Aufnahme des Überschusses an Wasser vor Beschädigung schützen. Die Mitochondrien sind nicht an die Zytoplasmafibrillen gebunden und deshalb können sie sich zwischen ihnen frei bewegen. Die Mitochondrien enthalten Glutathion (JOYET-LAVERGNE) und deshalb können sie zur Regeneration der SH-Gruppen der Chromidien beitragen, sie enthalten Ascorbinsäure (BOURNE¹) und deshalb können sie Hydrolasen aktivieren (Literatur bei GIROUD), sie enthalten Amylase (HOLTER und DOYLE) und deshalb können sie Kohlehydrate abbauen.

Die Substanz, welche im Zellkern die Lücken zwischen den Chromosomen erfüllt, ist heute noch sehr wenig bekannt. Einige Autoren (z. B. JÖRGENSEN) haben zwischen den Chromosomen ein Netzwerk von dünnen Fibrillen, in welchen winzige, intensiv färbbare Körnchen eingebettet sind, beobachtet. Dieses Fibrillensystem kann in den Ovozytenkernen der Seeigel wiedergefunden werden. Das Problem, ob auch im Zellkern die Enzyme (Atmungsenzyme, Hydrolasen) an bestimmte Körperchen, etwa an die Chromomeren oder an die Körnchen des erwähnten Fibrillensystems, gebunden sind, ist noch nicht gelöst.

Summary

The cytoplasm consists of the cortex and the endoplasm. The rather thin cortex is built up by protein-leaflets and lipid lamellae. The endoplasm is a structure of fibrils forming a dense network. The fibrils, composed of chromidia and interchromidia must be considered as a bundle of polypeptide chains. They are about of the same size as the elementary fibrils in the tail of the spermatozoa. The chromidia show all the main properties of what has been called theoretically "biogen-molecule." They are centers of growth and metabolism of the cytoplasm. The different functions of the various components of the plasm are considered.

¹ G. BOURNE, Cytology and Cell Physiology (1942).

¹ G. CH. HIRSCH, Protoplasma Monogr. 18 (1939).

² Daraus dürfen wir schließen, daß eine direkte und elektive Beeinflussung der Kernfunktion nur von solchen Substanzen zu erwarten ist, welche schwach löslich in Phosphatiden mit ungesättigten Fettsäureresten, aber stark löslich in Cholesterin und in Phosphatiden mit gesättigten Fettsäureresten sind. Nur solche Substanzen können elektiv vom Kern gespeichert werden.

Penicillin¹

(A Lecture)

By H. W. FLOREY, Oxford

An enormous literature has now accumulated on penicillin both of a scientific and of a popular nature, though much of the latter is completely misleading if not untrue. On the scientific side Switzerland has been fortunate in having had excellent reviews published in the "Schweiz. med. Wochenschrift" and "Experientia" (WETTSTEIN² 1944, WETTSTEIN and ADAMS³ 1945, v. HALLAUER⁴ 1944, v. RIEBEN⁵ 1944, LÖFFLER and HEGGLIN⁶, PLATTNER⁷ 1945) and a symposium in the "Revue médicale de la Suisse romande" with articles by BICKEL⁸ (1945) and several others. The reviews necessarily touched only briefly on many points, but so comprehensive were they from the medical point of view that I greatly fear I can add little to what you already know.

It seems probable that moulds have been used in folk medicine by many different peoples, for example, in Central Europe, in the Ukraine, in Central America and very probably in other places, for the treatment of septic lesions, but the first scientific observations on "microbial antagonism" were made by PASTEUR and JOUBERT⁹ in 1877. They noticed that if a culture of anthrax bacilli in urine was contaminated by organisms from the air the anthrax bacilli were destroyed. They also found that by introducing one of these common bacteria into the animal body at the same time as the anthrax bacillus the death of the animal from anthrax could sometimes be prevented. They remarked: "Tous ces faits autorisent peut-être les plus grandes espérances au point de vue thérapeutique." PASTEUR himself was mainly interested in immunity and did not pursue the matter, but in 1885 CANTANI¹⁰ proposed to replace the tubercle bacillus in the tissues of the lungs with an ill-defined organism called *Bacterium termo*. This idea of the replacement of one pathogenic organism either by another less pathogenic or, if possible, by an innocuous organism occurs frequently in subsequent literature, but we have no time now to pursue this interesting side-line.

In 1885 methods for showing the inhibitory action of one organism against another were developed by

BABÈS¹ who worked in Paris. He correctly deduced from his experiments that the inhibitions of bacterial growth which he observed were brought about by a definite chemical substance produced by the antagonistic organism. Of particular interest to you will be the paper published by the Swiss, GARRÉ², in 1887. The methods introduced by him to show bacterial antagonism are in all essential points the same as those commonly used at the present time. His paper can be read with interest and profit by anyone at the present day. Though his paper was not illustrated a picture was published by FROST³ in 1904 to show one of his methods. Between radiating streaks of *Pseudomonas fluorescens* are planted streaks of *Salmonella typhi* and one sees that the growth of the typhoid organism is inhibited near the *Pseudomonas fluorescens*.

According to LEWEK⁴ (1889) GARRÉ's paper gave a great stimulus to the subject at the time it appeared. In 1889 the first photographic record of the phenomenon was published at Kiel in a thesis by DOEHLE⁵. This illustration—the photograph for which was actually taken by HOPPE-SEYLER himself—shows the anthrax bacillus which has been sown in a solid medium being inhibited in the neighbourhood of an organism—some kind of streptococcus called *micrococcus anthraxotoxicus*—which has been planted in the form of a square (Fig. 1).

It was about this time that the word "antibiosis" was introduced into scientific literature by VUILLEMIN⁶ (1889). It was used to express the idea of the unfavourable action of one organism on the growth of another. Relatively recently WAKSMAN and his colleagues have proposed that naturally occurring antibacterial substances should be called "antibiotics," and the word is finding increasing use.

Thus, by 1889 the phenomenon of microbial antagonism was well known and had been illustrated. Not only PASTEUR but nearly all the bacteriologists who worked on the subject at that time had in mind the use of the phenomenon for therapeutic purposes.

But it was the observations of BOUCHARD⁷ in 1889 which started one of the most serious efforts which had been made to use a natural antibacterial substance in medicine. BOUCHARD observed that a culture of *Bacillus pyocyaneus* could confer some degree of

¹ We regret that many of the interesting figures accompanying this lecture could not be reproduced here for lack of space. The editors.

² A. WETTSTEIN, Schweiz. med. Wschr. 74, 617 (1944).

³ A. WETTSTEIN and C. ADAMS, Schweiz. med. Wschr. 75, 613 (1945).

⁴ C. HALLAUER, Schweiz. med. Wschr. 74, 611 (1944).

⁵ G. RIEBEN, Schweiz. med. Wschr. 74, 625 (1944).

⁶ W. LÖFFLER and R. HEGGLIN, Schweiz. med. Wschr. 75, 425 (1945).

⁷ PL. A. PLATTNER, Exper. 1, 167 (1945).

⁸ G. BICKEL, Rev. méd. Suisse romande 65, 657, 670 (1945).

⁹ L. PASTEUR and JOUBERT, C. r. Acad. Sci. 85, 101 (1877).

¹⁰ A. CANTANI, Zbl. med. Wiss. Nr. 29, 513, and G. int. Sci. med., n. s. 7, 493 (1885).

¹ V. BABÈS, J. Connaiss. Méd. prat. 7, 321 (1885).

² C. GARRÉ (a) Dtsch. med. Wschr., p. 597, and (b) Correspondenz-Blatt für Schweizer Ärzte 17, 385 (1887).

³ W. D. FROST, J. infec. Dis. 1, 599 (1904).

⁴ T. LEWEK, Beitr. path. Anat. 6, 277 (1889).

⁵ DOEHLE, Beobachtungen über einen Antagonisten des Milzbrandes. Thesis presented at Kiel (1889).

⁶ P. VUILLEMIN, Assoc. franc. Av. Sci. (2nd pt.), p. 525 (1889).

⁷ CH. BOUCHARD, C. r. Acad. Sci. 108, 713 (1889).

protection on animals infected at the same time with anthrax. The next step was to use the metabolic products of the bacteria instead of whole cultures, and I think the first trials on man of such a product were made by HONL and BUKOVSKY¹ in 1899. They described

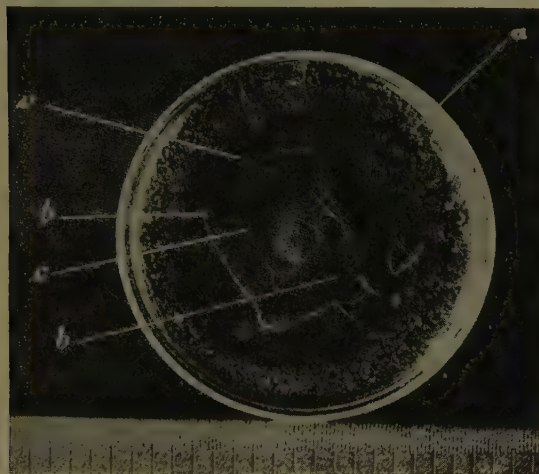


Fig. 1. First photographic record of antibiosis (DOEHLE; *B. anthracis* inhibited by a micrococcus).

the treatment with *B. pyocyaneus* culture fluid of 100 patients with ulcer of the leg, some of them cases in which amputation had been considered. At the same time, quite independently, EMMERICH and Löw² were working with the same bacterium, and in 1899 prepared an extract which they called "pyocyanase." This extract not only killed such organisms as *B. anthracis* and *B. diphtheriae* but also dissolved them. It was thought at first that it would be possible to treat generalized infections by injecting pyocyanase into the body but these attempts came to nothing and the subject became confused with untenable ideas on immunity. As a local application, however, pyocyanase was much employed in the clinics of Germany and Italy and a large number of papers were written on the clinical use of this material. It was particularly employed in the treatment of diphtheria, both in the acute stage and for carriers, and for this purpose usually was insufflated. It was also used locally for treating inflammatory conditions of the eye, for the treatment of meningitis and of carriers of the meningococcus, and it was even injected into the cerebro-spinal fluid. It was also used for gonorrhoea. Nearly all the papers published at this time speak of good results from local application, but nevertheless from about 1908, which seems to have been the peak-year, fewer and fewer publications about pyocyanase appeared and it eventually passed almost out of use, though it remained on sale as a commercial product in Germany at least until 1936.

¹ J. HONL and J. BUKOVSKY, Zbl. Bakt., 1. Abt., 26, 305 (1899).

² R. EMMERICH and O. Löw, Z. Hyg. Infekt. 31, 1 (1899).

In 1903 an interesting paper by LODE¹ appeared in which he described a coccus which dropped accidentally on to a plate of *Micrococcus tetragenus*. Round the cocci there were wide zones in which the *M. tetragenus* had not grown (Fig. 2). Experiments showed that the coccus produced a diffusible substance which was heat-labile and that oxygen was needed for its formation, but he did not succeed in extracting it, though he noted that it could be dried and was soluble in alcohol but not in ether. He did some experiments to see if the metabolic product could be used for treating experimental disease in animals, and though he considered his results disappointing he clearly had the right idea.

So far we have only considered examples of the products of bacteria, but fungi or moulds may also elaborate antibacterial substances, indeed one of the first of such substances to be crystallized came from a mould. This was done by GOSIO² in 1896 from a *Penicillium* which is now known as *Penicillium brevi compactum*. The substance, mycophenolic acid, was obtained only in very small quantities, and this he said unfortunately prevented him from doing animal experiments, but he ascertained that it would stop the growth of the anthrax bacillus. That, I think, is the first example in history of the preparation of an antibiotic from a mould.



Fig. 2. Inhibition of *Micrococcus tetragenus* by a diffusible substance, produced by a coccus (LODE).

The first use in man of a mould, as opposed to a bacterial product, was apparently made by VAUDREMER³ and reported in 1913. He stated that he had injected the culture liquid on which *Aspergillus fumigatus* had grown into more than 200 people suffering from tuberculosis. *In vitro* he had found that *A. fumi-*

¹ A. LODE, Zbl. Bakt., 1. Abt., Orig., 33, 196 (1903).

² B. GOSIO, Rivista d'Igiene e Sanità pubblica 7, 825 (1896).

³ A. VAUDREMER, C. r. Soc. Biol. 74, 752 (1913).

gatus was capable of destroying the tubercle bacillus although this apparently took some considerable time. The observation is one of considerable interest because we now know that *A. fumigatus* produces not one but



Fig. 3. Inhibitory action of one type of *Bacillus coli*, acting against another (GRATIA).

4 powerful antibacterial substances, all of which have been identified and crystallized. VAUDREMER's¹ experiments were unfortunately not backed up by any animal or pharmacological investigations, but I think this is the first instance that can be recorded of an attempt to use a mould product in man.

I can do no more than choose some examples from the very large number of papers in which bacterial antagonism of one sort or another has been recorded. So COLEBROOK² showed in 1915 the inhibition of meningococci by a growth of pneumococci, and further that this inhibition is influenced by the number of bacteria present. In case the meningococci were planted more thickly they were not inhibited.

In 1925 ALIVISATOS³ showed the inhibition of staphylococci, also by pneumococci.

Fig. 3, from one of GRATIA's^{4,5} publications (1925 and 1934), is of interest in that it shows one type of *Bacillus coli* acting against another. This inhibitory action was apparently very specific.

Some important work was done in the 1920's on the antagonistic effect of actinomycetes, which was first noticed by LIESKE⁶ in 1921. We owe most of the knowledge gained at this time to GRATIA and DATH^{7,8} (1925,

1926) who deliberately set out to find antagonistic organisms by planting out such sources as tap-water, pond-water, etc., on plates containing various pathogenic organisms. They were particularly struck by the effects of a *Streptothrix* which caused the dissolution of the staphylococci with which the plate was heavily sown (GRATIA¹ 1934) (Fig. 4). They developed a method of preparing vaccines by dissolving the organism by the *Streptothrix* instead of destroying it by heat. These special vaccines were called "mycolysates" and it was claimed that they produced very good immunity in animals and man. In the same category was the work of MUCH² (1925) who used a strain of *B. mycoides*—*B. cytolyticus* Much—for the production of lytic substances. His preparation was on sale for use in medicine under the name of "Sentocym."

I should like to call the attention of a medical audience to the part that our colleagues the botanists have played, who over the course of years have made many first-class observations on this subject. For example, REINHARDT³ in 1892 gave a clear description of the inhibitions between *Penicillia* and *Aspergilli* and described most beautifully the inhibition of *Pezizia trifoliorum* by a very small bacterial colony. In 1911 HARDER⁴ showed the inhibition of *Stereum purpureum* by *Penicillium luteum* and, in 1924, PORTER⁵ the inhibition of *Pestalozzia* by *Penicillium* colonies.

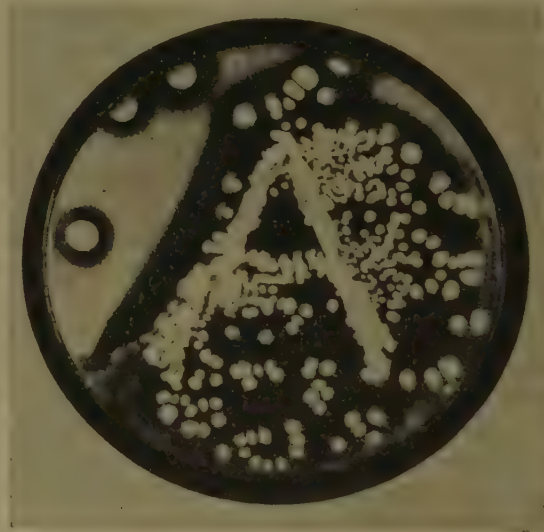


Fig. 4. Lysis of staphylococci caused by a *Streptothrix* (GRATIA).

I think I have said enough to convey to you the idea that much has been known about bacterial and fungal antagonisms for at least 50 years and that many attempts have been made to use the antagonisms in

¹ A. VAUDREMER, C. r. Soc. Biol. 74, 752 (1913).

² L. COLEBROOK, Lancet 2, 1136 (1915).

³ G. P. ALIVISATOS, Zbl. Bakt., 1. Abt., Orig. 94, 66 (1925).

⁴ A. GRATIA, C. r. Soc. Biol. 93, 1040 (1925).

⁵ A. GRATIA, Bull. Acad. roy. Méd. Belg. 14, 285 (1934).

⁶ R. LIESKE, Morphologie und Biologie der Strahlenpilze. Bornträger, Leipzig (1921).

⁷ A. GRATIA and S. DATH, C. r. Soc. Biol. 92, 461 and 1125 (1925).

⁸ A. GRATIA and S. DATH, C. r. Soc. Biol. 94, 1267 (1926).

¹ A. GRATIA, Bull. Acad. roy. Méd. Belg. 14, 285 (1934).

² H. MUCH, Münch. med. Wschr. 72, 374 (1925).

³ M. O. REINHARDT, Jb. Wiss. Bot. 23, 479 (1892).

⁴ R. HARDER, Naturw. Z. Forst- u. Landw. 9, 129 (1911).

⁵ C. L. PORTER, Amer. J. Bot. 11, 168 (1924).

medicine. You now have some background against which to view the development of penicillin.

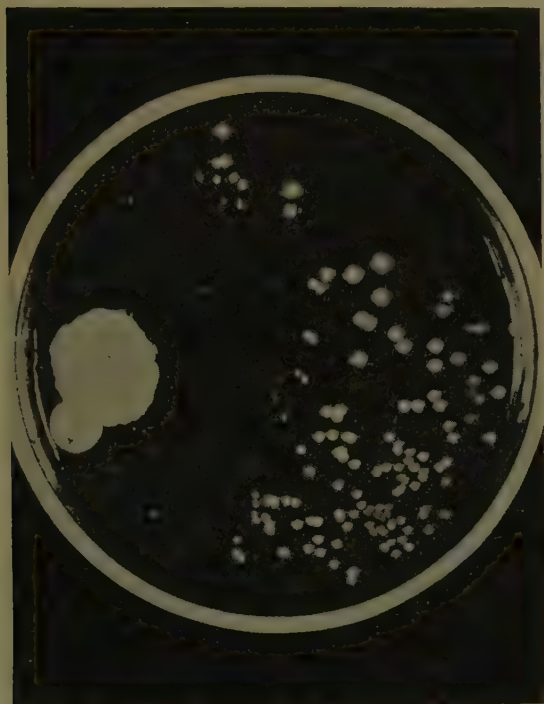


Fig. 5. Lysis of staphylococci by penicillin, secreted by a *Penicillium* (at left) (Original plate of FLEMING).

In 1929 FLEMING¹ made an observation on the inhibition of bacterial growth by a mould of the genus *Penicillium*. He was working on variation in colonies of staphylococci, work which entailed examining his

identified as *Penicillium notatum*) in broth and found that it secreted something into the broth which had the power of stopping the growth and eventually of slowly killing many pathogenic organisms. He called the broth in which this antibacterial substance had been secreted "penicillin." He observed that the broth acted on many important pathogenic organisms such as the streptococcus and staphylococcus, while others such as the influenza bacillus and the salmonellas remained unaffected. Fig. 6 shows bacteria planted across a plate with a central gutter in which penicillin is incorporated. The penicillin has diffused from the gutter and some organisms are inhibited while others are unaffected.

FLEMING also found that he could inject 20 cc. of the penicillin broth into rabbits with no more effect than that produced by plain broth, and the same applied to its effect on leucocytes. These observations are frequently quoted as showing the lack of toxicity of penicillin, but it must be remembered that the 20 cc. of fluid injected into a rabbit can have contained at the most 400 units of penicillin (or about 0.25 mg. of the pure substance). It was not until the material had been extracted and purified at Oxford that it was found that very large amounts of the active substance could be injected without toxic symptoms. The experiments of FLEMING did show that a solution of penicillin was considerably more toxic to bacteria than to tissue-cells. Unfortunately this lead was not followed up at that time.

As a result of his work FLEMING¹ wrote in 1932: — "In penicillin (this refers to the broth), we have a perfectly innocuous fluid which is capable of inhibiting

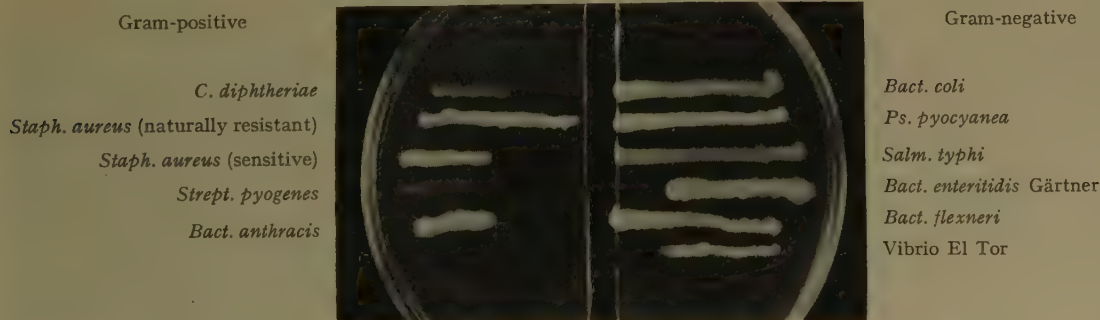


Fig. 6. Penicillin incorporated in the central gutter and diffusing from it, thereby inhibiting different organisms more or less (FLEMING).

plates with the lid lifted at frequent intervals. On one of these plates (Fig. 5) which had been standing for about a week at room temperature, a mould appeared which he noted to be remarkable in that it was dissolving the colonies of staphylococci in its neighbourhood.

He subcultured this mould (which was subsequently

the growth of the pyogenic cocci in dilutions up to 1 in 800. It has been used on a number of indolent septic wounds and has certainly appeared to be superior to dressings containing potent chemicals. It is unlikely that it acts by killing the bacteria directly... The practical difficulty in the use of penicillin for dressings of septic wounds is the amount of trouble necessary for

¹ A. FLEMING, Brit. J. exp. Path. 10, 226 (1929).

¹ A. FLEMING, J. Path. Bact. 35, 831 (1932).

its preparation and the difficulty of maintaining its potency for more than a few weeks." It is clear from this that his idea was to use penicillin broth in much the same way as pyocyanase had been used before, that is, as a local application.

Nothing more was done towards its introduction into medicine between the early 1930's and the beginning of the next decade. In articles written in 1940 and 1941^{1,2} he explained in these words why he gave up working on penicillin: —

"We have been using it in the laboratory for over 10 years as a method of differential culture. It was used in a few cases as a local antiseptic, but although it gave reasonably good results the trouble of making it seemed not worth while." And — "... a few tentative observations had been made on the effect of the local application of the unconcentrated culture to septic wounds (chiefly carbuncles and sinuses). Although the results were considered favourable there was no miraculous success."

The work at Oxford which I am going to describe has often been considered merely as a development of FLEMING's work, but it is essential for a clear understanding of the matter to realize why it is only since the Oxford results became known that there has been such an enormous flood of literature on all aspects of antibiotics. Briefly, the reason is that we were able to show that penicillin when extracted from the medium in which it was grown belonged to that very rare class of drug the chemotherapeutic agents, that is, a drug which can be administered so as to circulate in the blood-stream in sufficient quantity to cause infecting organisms to die or at least to cease multiplication, while at the same time the body-tissues are not harmed. It was this discovery which made worth while that which FLEMING had not thought worth the trouble. The steps leading to this realization were as follows:—

In 1932 CLUTTERBUCK, LOVELL and RAISTRICK³ had published a paper in which they showed that penicillin could be produced by the mould on a synthetic medium. They also showed that the substance could be extracted from water into ether if the water was made acid, but that large losses occurred on the evaporation of the ether. They recognized that penicillin was most stable around neutrality but they stated that it was a very labile substance, and did not carry the work further.

In 1939 at the beginning of World War II, serious work was begun at Oxford, but I should like to emphasize that our investigation of penicillin had in the beginning no relation to the war but was undertaken as a purely academic study, part of a comprehensive

research which had been planned by Dr. CHAIN¹ and myself. After some preliminary work it became clear that a team of workers with special knowledge in various branches of pathology, biochemistry and medicine would be needed for rapid progress, and finally at the Oxford School of Pathology were assembled for the work, Dr. CHAIN, Professor GARDNER, Dr. ABRAHAM², Dr. HEATLEY, Dr. JENNINGS, Dr. SANDERS, Dr. FLETCHER, Dr. M. E. FLOREY and myself. I should like to emphasize that it was the combined efforts of these colleagues which made a success of the work.



Fig. 7. Cylinder test for penicillin and other antibiotics (HEATLEY).

One of the first essentials in undertaking the extraction and purification of a biologically active substance contained in a complex mixture such as culture fluid is to have a quick biological test which will enable one to follow the substance through the various chemical manipulations (HEATLEY³ 1944).

The surface of an agar plate is first sown with a broth culture of *Staphylococcus aureus* or other suitable organism. The excess broth is drained away and the plate dried in the incubator at 37° C. Small cylinders of glass or porcelain are then placed on the surface and filled with the solutions under test. Substances in solution in the cylinders diffuse out into the agar. On incubation at 37° C the staphylococci grow up into a confluent layer on the plate, but if penicillin is present in the fluid no growth occurs round the cylinders, where it has diffused out. The diameter of the zones of inhibition bear a relationship to the amount of penicillin in the fluid (Fig. 7). We have found this test easier and

¹ E. CHAIN, H. W. FLOREY, A. D. GARDNER, N. G. HEATLEY, M. A. JENNINGS, J. ORR-EWING and A. G. SANDERS, *Lancet* 2, 226 (1940).

² E. P. ABRAHAM, E. CHAIN, C. M. FLETCHER, H. W. FLOREY, A. D. GARDNER, N. G. HEATLEY and M. A. JENNINGS, *Lancet* 2, 177 (1941).

³ N. G. HEATLEY, *Biochem. J.* 38, 61 (1944).

¹ A. FLEMING, *Pharmaceutical J.* 145 (4th ser. 91), 172 (1940).

² A. FLEMING, *Brit. med. J.* 2, 386 (1941).

³ P. W. CLUTTERBUCK, R. LOVELL and H. RAISTRICK, *Biochem. J.* 26, 1907 (1932).

quicker than serial dilution methods and in our hands more accurate for assay work. It has been of inestimable value not only for penicillin, but for other antibiotics also.

At first culture was undertaken in Erlenmeyer flasks but early in the work it became apparent that larger vessels would be required. It may amuse you to know about the evolution of our first large vessels. At the time we wished to have them the Battle of Britain had been won but the country was being subjected to heavy bombing. It was difficult to get supplies. It was found that the old style bed-pan with a spout and lid was an ideal culture vessel but unfortunately when I tried to procure 600 of them they were not available as they had been replaced by a more modern stream-lined structure without a lid. However, HEATLEY designed a suitable vessel which was made in porcelain and to indicate some of our difficulties, he had to borrow a van and petrol and drive 200 miles to fetch them. He returned in the van with the first load of vessels on Christmas Day 1940. Vessels of this kind are shown in Fig. 8 in place in the incubator.

Clearly one of the first steps in the work was to learn to extract the penicillin from the complex mixture of culture and metabolites. The first key to its successful extraction is the knowledge that in the acid form it is more soluble in organic solvents than it is in water. This had been described by CLUTTERBUCK, LOVELL and RAISTRICK¹ (1932). It is true that in the acid form it is extremely unstable in water but losses can be considerably diminished by cold. It is thus possible to extract penicillin in the cold from watery solution into



Fig. 8. Porcelain culture vessels for *Penicillium* culture (HEATLEY).

an organic solvent such as ether by first acidifying the water. The second key was, we found, that to get the penicillin into water again it was only necessary to shake the ether extract with about 1/5th of its volume of phosphate buffer at a p_H of about 7. Among other

organic solvents which can be used to effect this purification one of the best is amyl acetate. It soon became evident that large volumes of fluid would have to be



Fig. 9. Counter current apparatus for the extraction of penicillin (HEATLEY).

handled, so HEATLEY devised an extraction apparatus (Fig. 9) based on the counter current principle. Acidified metabolism liquor was allowed to fall in fine droplets through a column of amyl acetate which slowly ascended. During this the penicillin was transferred to the amyl acetate. This apparatus was somewhat temperamental but was of the greatest service. Later it was replaced by another built by Dr. SANDERS, the essential feature of which was the breaking of a thick emulsion formed by mixing amyl acetate and acidified brew by means of a Sharples centrifuge. Many commercial extraction plants were later built on the same general principles. In passing, one may note that the apparatus was set up in an autopsy room—a real case of substituting life for death.

Some of the essential chemical properties of penicillin relating to its stability are:—

Salts most stable between p_H 5 and 7.

Destroyed by acids and alkalis

boiling

oxidizing agents

heavy metal ions, e. g. Cu and Pb

primary alcohols and amines

enzymes produced by bacteria.

¹ P. W. CLUTTERBUCK, R. LOVELL and H. RAISTRICK, *Biochem. J.* 26, 1907 (1932).

I would particularly like to call your attention to this last item, namely the influence of a bacterial enzyme on penicillin. This enzyme, which was first studied by ABRAHAM and CHAIN¹ (1940), is found in a large number of non-pathogenic bacteria, and is capable of destroying the antibacterial action of penicillin in an extremely short time. You can imagine the really great skill required in handling thousands of litres of culture fluid with complete sterility. If it were not for this enzyme, penicillin would probably be as easy to make as beer.

Some of the bacteriological properties which were elucidated were:

Penicillin activity was little affected by the number of bacteria.

Its efficiency was little impaired by pus, tissue autolysates, blood or serum.

It was considered to be bacteriostatic (but found later by others to be bactericidal to individual organisms).

It was found that bacteria can develop resistance to the substance.

One of the most important bacteriological observations was that penicillin retained its activity in the presence of blood, serum, and, most important of all, pus. This activity in the presence of pus sharply differentiated penicillin from any of the sulphonamides known at that time. In addition, the action of penicillin was little affected by the number of bacteria present, again in contrast to the sulphonamides.

In addition to bacteria which may be naturally resistant to the action of penicillin it is possible, as GARDNER first showed, for bacteria to develop resistance *in vitro* by serial subculture in broth containing increasing amounts of penicillin. The resistance of a staphylococcus, which appears to be the organism most amenable to this treatment, has been raised as much as 5,000 times by serial passage. Such induced resistance is apparently not associated with the production of penicillinase. Its cause is unknown but clearly it may be of importance in the clinical use of the drug though few reports of resistance induced *in vivo* have appeared.

The most important biological observations we made were:

Penicillin was of low toxicity when given intravenously to mice and other animals; mice of 20 g. tolerating 10 mg. without symptoms.

It was innocuous on local application.

Leucocytes and tissue cultures were unaffected by solutions hundreds of times stronger than were required for bacterial inhibition.

It was excreted in the urine rapidly and in the bile.

It was absorbed from muscle, subcutaneous tissue and small intestine, but could not be given by stomach (because of acid) or by rectum (because of bacteria).

We can count it as an extremely fortunate circumstance that the many impurities which pass through the extraction processes are themselves of low toxicity, so that relatively impure material can be used for clinical purposes. Not only was toxicity low after a single intravenous injection but repeated subcutaneous injections over several days were without significant effect on the animal. It was shown also that quite strong solutions could be applied to the central nervous system.

It was further shown that substantial doses of penicillin had no effect on the blood-pressure or respiration in cats.

You will have followed how, as the result of this work, we knew that we had an extract which was stable under certain well defined conditions, was remarkably innocuous to animals, not only to the intact animal but to the various tissues of which it is composed, and that the animal could withstand a dose of the material thousands of times greater than that necessary to produce bacterial inhibition throughout the body. We had, in the early stage of these co-ordinated investigations, done a very small scale protection experiment on mice, using the streptococcus as the infecting organism. These tests had been quite promising so that we were not greatly surprised, when we came to do a full scale set of mouse protection experiments, that almost complete protection could be given against fatal infections with the streptococcus and, more important, the staphylococcus, by the subcutaneous injection at suitable intervals even of our crude preparations. In addition, it was shown that a fatal infection of mice with *Clostridium septique* could be controlled (CHAIN *et al.*¹, 1940). These were the crucial experiments from which we knew that penicillin belonged to a rare class of drug and was a true chemotherapeutic substance; and now you will understand why what did not seem worth while to FLEMING in 1930 became so much worth while in 1940 that the greatest efforts seemed called for to produce the drug. The first step was to make, by the methods we then had in use, sufficient penicillin to try on disease in man. This was accomplished and in the course of some ten months or so of arduous work we eventually produced enough in the laboratory to treat the first few cases and to show that our animal and other experiments had not misled us as to what might be expected in man.

¹ E. CHAIN, H. W. FLOREY, A. D. GARDNER, N. G. HEATLEY, M. A. JENNINGS, J. ORR-EWING and A. G. SANDERS, *Lancet* 2, 226 (1940).

¹ E. P. ABRAHAM and E. CHAIN, *Nature* 146, 837 (1940).

(ABRAHAM¹ *et al.*, 1941). It is important to remember that the application to disease in man followed directly on the laboratory investigations, for it is still as true as ever it was that the really successful use of penicillin in the clinic demands a thorough knowledge of the chemical and biological properties ascertained in the laboratory.

The first patient was injected intravenously with 100 mg. of our first preparation. Relatively soon after this injection the patient had a rigor. This observation was repeated and it was clear that the material was pyrogenic. Fortunately it was found possible to separate the pyrogenic substance or substances from the penicillin by means of an alumina chromatographic column. In all material used in the clinic now this pyrogenic factor is removed.

Five of the first 6 patients treated had infections with staphylococcus or streptococcus which were considered hopeless because they had not been controlled by surgical and sulphonamide therapy. From this series of cases, it was clear that substantial doses of penicillin were not toxic to man, and there were very good indications that the most severe infections could be controlled by penicillin as long as the organism was sensitive.

While trying to interest the commercial firms in the new drug we continued to manufacture penicillin in the laboratory at Oxford and, with some material supplied by the Imperial Chemical Industries Ltd., and Kemball, Bishop & Co., we treated 15 more cases of serious illness—10 infected with staphylococci, 1 with a sulphonamide-resistant streptococcus, 3 with actinomyces and 1 with *Streptococcus viridans* (FLOREY and FLOREY², 1943). No case of severe staphylococcal infection died. In addition 172 infections of the eye, the mastoid process, chronic wound sinuses and miscellaneous local septic conditions were treated by applying penicillin locally to the infected part, again with most promising results (FLOREY and FLOREY², 1943).

In May 1943 we were able with the help of a number of Army surgeons and bacteriologists to carry out the first extensive trials on various types of war wounds in North Africa (FLOREY and CAIRNS³, 1943). From this work it was soon clear that we had a most powerful weapon for controlling sepsis in war wounds, and this gave a great stimulus to large scale production.

By the middle of 1941 it had become clear that it would be extremely difficult to produce enough peni-

cillin in England to be of more than scientific interest, so with the aid of the Rockefeller Foundation, HEATLEY and I visited the States. I will not chronicle our adventures there but I can say shortly some of the outstanding contributions which America has made since our visit. Firstly, at the Northern Regional Laboratory of the Bureau of Agriculture a very great improvement in the yield of penicillin per litre of culture fluid was obtained by COGHILL and his colleagues by utilizing a medium containing lactose and corn steep liquor—a product of maize. In addition it was at this Laboratory that excellent penicillin-producing strains were isolated and propagated and they were also responsible for initiating the deep culture method for producing penicillin—a method which it appears certain will displace all others. To these three major contributions can be ascribed the relative abundance of penicillin for it is not often remembered that when HEATLEY and I first visited the States it needed perhaps as much as 2,000 litres of metabolism fluid to furnish enough penicillin to treat 1 case by parenteral administration.

American clinicians and bacteriologists were soon able to confirm our findings at Oxford and with relatively abundant supplies of penicillin appearing first in America, then in England, there is now a vast accumulation of literature on its clinical application.

I can only touch now on certain aspects of clinical application.

Firstly, it is useless to expect good clinical results if the disease is caused by an insensitive organism. Here is the latest list of sensitive and insensitive organisms:

1. Highly sensitive

	Minimum and maximum inhibition reported: units per cc.
<i>N. gonorrhoea</i>	0.0018 — 0.176
β -haemolytic streptococcus	0.004 — 0.2
<i>Str. pneumoniae</i>	0.005 — 0.14
α -haemolytic streptococcus	0.005 upwards
<i>Str. faecalis</i>	often > 40
<i>C. diphtheriae</i>	0.004 — 1.5
Diphtheroid bacilli	0.005 — > 0.08
<i>Staph. aureus</i> and <i>albus</i> . .	0.005 upwards
	often 0.02—0.06, highest reported 1,000
<i>Actinomyces bovis</i>	0.005 — > 1.5
<i>N. meningitidis</i>	0.016 — 1.25
<i>Clostridia</i>	0.016 — 0.6
<i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i>	0.02 — 0.16
<i>Streptobacillus moniliformis</i>	0.001 — 0.1
<i>Trep. pallidum</i>	} highly sensitive in vivo
<i>Trep. pertenuae</i>	
<i>Borrelia vincenti</i>	
<i>F. fusiformis</i>	
<i>Spirillum minus</i>	

¹ E. P. ABRAHAM, E. CHAIN, C. M. FLETCHER, H. W. FLOREY, A. D. GARDNER, N. G. HEATLEY and M. A. JENNINGS, *Lancet*, 2, 177 (1941).
² M. E. FLOREY and H. W. FLOREY, *Lancet* 1, 387 (1943).
³ H. W. FLOREY and H. CAIRNS, Investigation of War Wounds. Penicillin. Preliminary report to the War Office and Medical Research Council. War Office (A.M.D. 7), 1943.

2. Moderately sensitive

	Minimum and maximum inhibition reported: units per cc.
<i>Haem. ducreyi</i>	0.13 — 0.25
<i>Haem. influenzae</i>	0.5 — > 5
<i>Haem. pertussis</i>	1.0
<i>Br. abortus</i>	0.125 — 16
<i>Br. melitensis</i> }	0.25 — > 16
<i>Br. suis</i> }	
<i>Leptospira icterohaemorrhagiae</i>	0.11
<i>Listerella</i>	0.7
<i>B. anthracis</i>	2.5
<i>Trep. recurrentis</i> }	Some effect <i>in vivo</i> from large doses.
Viruses of ornithosis }	

3. Resistant

	Minimum and maximum inhibition reported: units per cc.
<i>Salm. typhi</i>	1 — 50
<i>Salm. enteritidis</i> Gärtner	3 — 20
<i>Salm. paratyphi</i>	3 — 400
<i>Proteus</i>	3 — 500
<i>Shigella shigae</i>	9 — 30
<i>Shigella flexneri</i>	9 — >100
<i>Salm. schottmüller</i> i	10 — 15
<i>Bact. coli</i>	15 — 300
<i>Shigella sonnei</i>	27 — >100
<i>Salm. typhi-murium</i> Aerttrycke	30
<i>Past. septica</i>	30
<i>Bact. aerogenes</i>	30 — >100
<i>Bact. friedländer</i> i	95
<i>Ps. pyocyanea</i>	>60
<i>Mycobact. tuberculosis</i>	1,000 without effect
<i>Past. pestis</i>	without effect
Yeasts	" "
Fungi	" "
Protozoa	" "
Viruses — majority	" "

I would like to call your attention to the fact that there is considerable strain variation in sensitivity, for instance amongst the staphylococci some 5–10 per cent at least have been found in large series to be relatively insensitive. For this reason it is necessary in cases which do not respond to treatment as expected to investigate the sensitivity of the organism.

You will note among the insensitive organisms the bacterium of tuberculosis and also many of the Gram-negative organisms which produce pus. I need not spend time on emphasizing that diseases caused by these organisms do not respond to penicillin.

Mode of Action. It is necessary to consider here what is known of the mode of action of penicillin. FLEMING'S

original description of the action of *Penicillium notatum* on staphylococci was that lysis occurred, but he later spoke of an action which was mainly bacteriostatic. At Oxford we thought that it was a bacteriostatic substance, since experiments done in the Warburg apparatus with 24 hour broth cultures of staphylococci showed that even strong concentrations of penicillin did not interfere with the respiration of the bacteria. Upon this evidence the conclusion was drawn that penicillin was a bacteriostatic and not a bactericidal agent. These experiments however, only revealed part of the truth. It was HOBBY, MEYER and CHAFFEE¹ (1942) working in America, who first discovered the condition under which penicillin is bactericidal. This condition is that the organisms should be multiplying actively. There is now much work both from America and England which fully substantiates the view that penicillin is bactericidal to dividing or "feeding" organisms but has no effect on organisms in the resting state. For some organisms penicillin is also bacteriolytic—the staphylococcus is the most notable example. Unfortunately penicillin does not appear able to effect complete sterilization of broth cultures, some living organisms are always left, a fact first pointed out by HOBBY, MEYER and CHAFFEE¹ and later brought into prominence by BIGGER² (1944) who gave the name "persisters" to these organisms. If the same thing happens in the body it may perhaps explain why relapse may occur unless treatment is continued for some time after the active infection has apparently been eliminated.

General Administration. You will remember that from the early animal experiments it was found that if penicillin was injected into a vein or intramuscularly or subcutaneously it would be absorbed into the bloodstream. It was rapidly excreted by the kidneys. It was rapidly destroyed in the stomach and rectum, though if these could be passed without loss, for instance by a duodenal tube, it was absorbed from the intestine. For such a rare drug as we were handling in the beginning injection methods were the obvious choice, at first intravenous either intermittent or continuous, replaced later by intramuscular injections at 3 or 4-hourly intervals. More recently continuous infusion into a muscle has come into use and has been found to be one of the most satisfactory methods.

The ordinary blood transfusion apparatus can be used to infuse 500 to 1,000 cc. in 24 hours into a suitable muscle such as the *rectus femoris*. In order to reduce the bulk of the fluid certain types of apparatus have been designed to give a much slower steady continuous flow, but the ideal has yet to be reached.

In all methods involving the slow administration of penicillin the solutions pass through rubber tubes.

¹ G. L. HOBBY, K. MEYER and E. CHAFFEE, *Proc. Soc. exp. Biol. N. Y.* 50, 281 (1942).

² J. W. BIGGER, *Lancet* 2, 497 (1944).

It has been found that some rubber tubing particularly if it is made of synthetic rubber, causes fairly rapid destruction of penicillin, though other samples do not do this. It is therefore necessary to select a suitable type of rubber tubing by careful tests.

Attempts in a different direction aim at lengthening the time for which a single injection is effective. The most successful so far appears to be that devised by ROMANSKY, MURPHY and RITTMAN¹ (1945), who emulsify the required dose of penicillin up to say 300,000 units of the calcium salt, with pea-nut oil containing up to 6 per cent of beeswax.

Another possibility which is being explored is that of keeping the penicillin in the body by blocking its exit from the kidneys. There is evidence that penicillin is excreted by the tubules of the kidney and it occurred to RAMMELKAMP and BRADLEY² (1943) to try to interfere with this excretion by giving a substance also excreted by the tubules which would compete with the penicillin for passage through the tubule cells. They used diodrast and obtained evidence that more penicillin was retained in the body when diodrast was given. BEYER³ and his colleagues (1945) were able to produce a similar effect with para-amino-hippuric acid. These latter results have been to a large extent obtained on animals and the method while interesting, does not seem likely to be used in the clinic.

Now that penicillin is more plentiful there is a revival of interest in giving it by mouth. Up to the present no entirely satisfactory method has been described. Attempts are being made to pass penicillin through the stomach in various vehicles such as inorganic buffers, egg, oils, pea-nut oil, beeswax mixture and in capsules of various kinds. Some workers consider water to be as good a vehicle as oil or gelatine capsules. Aluminium hydroxide which adsorbs penicillin and slowly liberates it has been said to possess advantages (WELCH⁴ *et al.*, 1945). Nearly all observers agree that considerably more penicillin—about 4 times as much—is needed for oral administration in comparison with injection methods, and again most observers record relatively low blood-levels even after large doses.

Dose. I think penicillin is unique in being the only drug which can be used without fear of toxic symptoms being produced, so that one is not looking for the maximum amount of the drug which can be tolerated before toxic symptoms set in, but at least while material is scarce, for the minimum effective dose. From

the outset of the clinical work it was considered necessary to give injections sufficiently frequent so that an amount of penicillin was always present in the blood-stream capable of completely inhibiting a sensitive staphylococcus, and this principle still holds good. Our earliest curves showed that in most people after the intravenous or intramuscular injection of 15,000 units penicillin could be detected in the blood for from 2½ to 3 hours. We therefore arrived at a standard basic dose for an adult of 15,000 units every 3 hours. With that dosage we felt that for no substantial time during the treatment would the penicillin level in the blood-stream fall below that necessary for complete inhibition of the growth of the organism. For a considerable portion of the time it would be well above that level.

Independent work in America brought them also to a similar conclusion, that the standard basic dose was between 15 and 20,000 units every 3 to 4 hours. Figures 10, 11 and 12 show some of the penicillin levels obtained after various doses and administration in various ways.

It is certain that by giving much larger doses than those that have been usual hitherto, higher levels can be reached in the serum. This may bring into therapeutic range diseases caused by some relatively in-

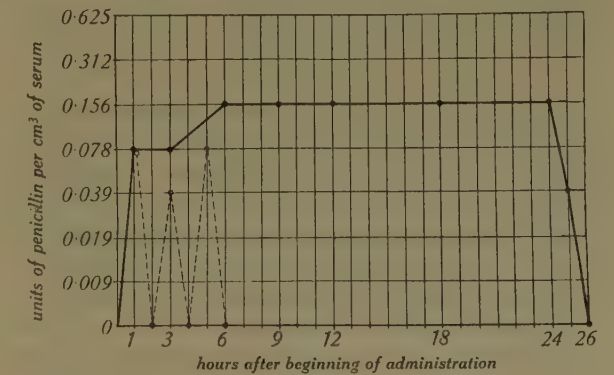


Fig. 10 (HIRSCH and DOWLING¹, 1945) compares in a semi-diagrammatic way the median blood-levels from a similar total dose given i. m. intermittently and continuously into the muscles.

- Continuous intramuscular drip using 200,000 units penicillin in 24 hours.
- Intermittent intramuscular injection using 20,000 units penicillin every two hours.

sensitive strains of bacteria, but such very large doses will not be practicable for general use till penicillin is very much more plentiful.

Though, as I have said, the treatment of most medical patients is fairly straightforward, such is not the case with surgical patients. Here a great deal depends on the skill of the surgeon and the intelligence with which he uses a drug capable of controlling serious

¹ M. J. ROMANSKY, R. J. MURPHY and G. E. RITTMAN, J. Amer. med. Ass. 128, 404 (1945).
² C. H. RAMMELKAMP and S. E. BRADLEY, Proc. Soc. exp. Biol. N. Y. 53, 30 (1943).
³ K. H. BEYER, W. F. VERWEY, R. WOODWARD, L. PETERS and P. A. MATTIS, Amer. J. med. Sci. 209, 608 (1945).
⁴ H. WELCH, C. W. PRICE, V. L. CHANDLER, J. Amer. med. Ass. 128, 845 (1945).

¹ H. L. HIRSCH and H. F. DOWLING, Amer. J. med. Sci. 210, 435 (1945).

sepsis. All one can say in general terms is that with the aid of penicillin the surgeon can safely undertake the manipulation, excision or removal of tissues infected with pyogenic cocci without fear of subsequent local spread or general invasion of the blood-stream.

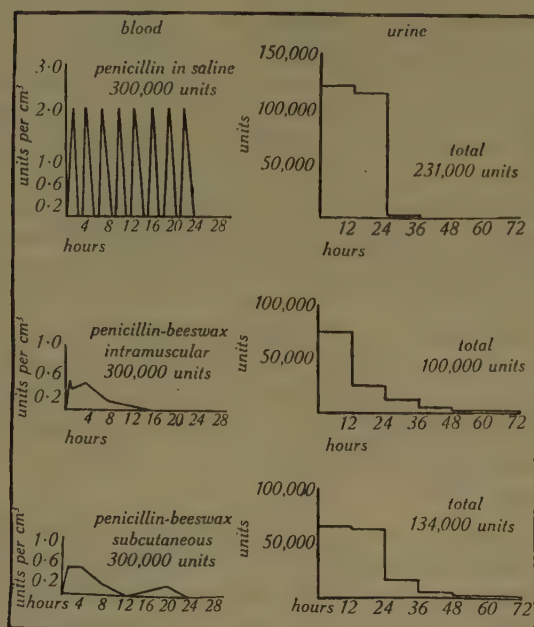


Fig. 11 (KIRBY¹ *et al.*, 1945) compares the blood-levels and urinary excretion of the same total amount (300,000 units) given in eight divided doses in saline or in a single dose in a beeswax-peanut oil base, intramuscularly or subcutaneously.

Local treatment. Though for many purposes penicillin can only be used by parenteral administration for the obvious reason that it is impossible to reach the diseased parts except by way of the blood-stream, there is a big field for treatment by local application. The local application of penicillin calls for more ingenuity and skill than generalized use, but besides its advantage in economy of material it often repays the trouble by the intimacy with which high concentrations can be brought into contact with infected parts. In certain positions it is to be preferred, for instance penicillin does not pass freely through the serous membranes so that infections in the pleural or cerebrospinal space or other serous cavities are by preference treated by local injection, supplemented by systemic treatment if there is a spread outside the space. Similarly, penicillin does not penetrate freely into the eyeball.

Again, in skin diseases local application has a very wide field, and recently good results have been reported from the use of oral pastilles in mouth and throat infections by VINCENT's organisms or the streptococcus.

Results. Though the saving of life by penicillin is very dramatic, it concerns relatively few cases. Among

the chief benefits penicillin confers is the reduction in the duration of many non-fatal illnesses and the improvement of function consequent on the early elimination of sepsis, which so often causes the formation of excessive amounts of scar-tissue. One may perhaps illustrate this simply by a comparative series of infected hands treated locally only by M. E. FLOREY and WILLIAMS¹ (1944). They showed in 35 cases treated by penicillin the saving of 1,000 working days in comparison with 35 similar cases treated by orthodox methods. The effect can probably be attributed to two factors, firstly the suppression of infection reduces fibrosis and tissue reactions to a minimum and secondly in the absence of infection healing is more rapid. In the same way, on a greater scale, the elimination of sepsis from war wounds saved many men from serious and lasting disabilities.

It must be stressed that the elimination of infecting bacteria by penicillin confers no immunity on the patient. If he has an open wound or burn it can easily be reinfected when penicillin treatment is stopped, or infected with Gram-negative organisms even during penicillin application, so that the strictest asepsis is required in dressing wounds. One of the main advantages of the early suture made possible by penicillin is that it diminishes the chance of secondary infection.

Causes of Failure. Some cases fail to respond and these failures can usually be attributed to lack of attention to one or more of the following points:—

1. Dead tissue such as slough or sequestrum is present and is forming a focus of infection. Such tissue

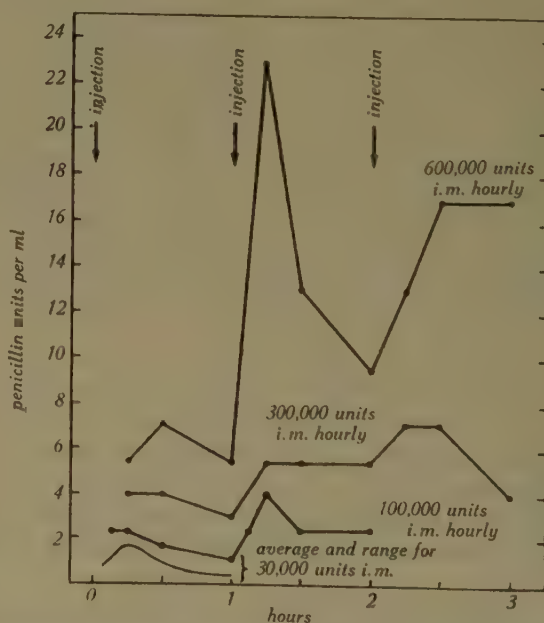


Fig. 12 (LOURIE² *et al.*, 1945) shows the high blood-levels which can be reached if very large doses, up to 600,000 units, are given hourly.

¹ M. E. FLOREY and R. E. O. WILLIAMS, *Lancet* 1, 73 (1944).

² E. M. LOURIE, H. O. J. COLLIER, A. O. F. ROSS, D. T. ROBINSON and R. B. NELSON, *Lancet* 2, 696 (1945).

should have been removed at the beginning of treatment or in any case as early as possible.

2. An infected area is not being reached by the drug. In systemic treatment a large or thick-walled abscess, or an infected serous cavity will form such an area; good surgical access and drainage followed by local injection of the drug will be called for. In a local infection there may be unsuspected sinuses or other extensions of infected tissue, and these are an indication for further surgical intervention to enable the drug to reach every infected piece of tissue.

3. Treatment is not carried on long enough.

4. The dose is too small or application too infrequent.

5. The principal bacteria causing the infection are not sensitive to penicillin.

6. The preparation of penicillin has lost potency and

no longer contains the stated number of units. Whether this is so can only be ascertained by a fresh assay carried out by someone experienced in assay work.

*

Prof. FLOREY, der gemeinsam mit Dr. E. CHAIN und Prof. A. FLEMING für seine Arbeiten über Penicillin mit dem Nobelpreis für Medizin 1945 ausgezeichnet wurde, hielt Ende Februar dieses Jahres in verschiedenen Schweizer Städten den hier veröffentlichten Vortrag, welchen er uns freundlicherweise zur Publikation zur Verfügung gestellt hat. Er schildert darin besonders die Arbeiten der Forschergruppe, die unter seiner Leitung stand, und zeigt in überaus anschaulicher Weise den weiten Weg, der zurückgelegt werden mußte, um von der einfachen Feststellung der antibakteriellen Wirkung von *Penicillium notatum* durch FLEMING zum heutigen Chemotherapeutikum von überragender Bedeutung, dem Penicillin zu gelangen.

Die Redaktion

Der chemische Aufbau des Holzes

Von A. V. WACEK, Wien¹

Das Holz wurde ursprünglich für ein einheitliches chemisches Individuum gehalten. Mit der Entwicklung der organisch-chemischen experimentellen Technik gelang es aber schon vor etwas über hundert Jahren, einzelne Konstituenten zu isolieren, und seit der Mitte des vorigen Jahrhunderts hat sich die heute noch übliche Anschauung allgemein eingeführt, wonach das Holz aus drei Hauptbestandteilen, der Zellulose, den Hemizellulosen und dem Lignin besteht.

Mit dem Fortschreiten der Methodik und der konstitutionschemischen Aufklärung erkannte man bald, daß die isolierten Bestandteile in qualitativer wie in quantitativer Hinsicht je nach dem Gewinnungsverfahren verschieden ausfielen. Man hat sehr viel Mühe darauf verwendet, die *begrifflich* definierten Konstituenten auch in Substanz in ideal reinem Zustand zu isolieren und quantitativ zu bestimmen, wobei man diese Forderung im Sinne der klassischen organischen Chemie erfüllt sehen wollte. Dieses Ziel ist nicht erreicht worden und ist wohl auch unerreichbar, wenn man ihm auch, wenigstens für die Zellulose, durch Verfeinerung der Arbeitsweisen in den letzten Jahren recht nahegekommen ist. Die einzelnen Holzbestandteile sind makromolekulare Gebilde mit beschränkten Löslichkeitseigenschaften; eine Trennung in der Art, daß man die einzelnen Anteile unverändert und quantitativ wiederbekommt, ist undurchführbar. Da sie auch gegenüber chemischen Umsetzungen, ganz besonders solange der Holzverband noch intakt ist, großenteils recht resistent sind, muß man immer einen Teil der Holzsubstanz zerstören, um andere Anteile freilegen und isolieren zu können. Dabei ist ein ge-

wisser Angriff auf alle Anteile nicht zu vermeiden, und es ist klar, daß sich die isolierten Komponenten von den nativen und auch untereinander mehr oder weniger unterscheiden werden. Das soll allerdings nicht dazu führen, daß jede Variante als eigenes Holzbauelement betrachtet wird — denn dann müßte man unzählige Zellulosen und Lignine annehmen —, oder im Extremfall, wie es in den letzten Jahren mehrfach geschah¹, dazu, die Existenz eines dem isolierten Lignin mindestens sehr ähnlichen Körpers im Holz überhaupt anzuzweifeln und dieses *nur* als Kunstprodukt chemischer Isoliermethoden zu betrachten. Gerade an diesem Widerstreit der Meinungen ist zu erkennen, daß eine klare, eindeutige und den heutigen Ergebnissen angepaßte Definition dessen, was beim Holz als Zellulose, als Hemizellulose und als Lignin zu bezeichnen ist, unumgänglich notwendig wäre, denn viele Divergenzen beruhen darauf, daß aneinander vorbeigeredet wurde.

Kann nun auf Grundlage der experimentell sichergestellten Tatsachen eine solche Definition, die voraussichtlich auch einer künftigen Entwicklung standhalten wird, gegeben werden, oder entspricht die übliche Unterscheidung der drei Hauptbestandteile nicht mehr und sollte sie durch eine andere ersetzt werden? Dazu ist zu sagen, daß sich die bisherige begriffliche Unterteilung als durchaus berechtigt erwiesen, sich besonders bei unzähligen technisch-analytischen Methoden bestens bewährt hat und auch so eingebürgert ist, daß ein Abweichen davon unpraktisch wäre. Allerdings muß man sich dabei klar sein, daß als Kriterium für die Reinheit eines Holzanteils — bzw.

¹ I. Chem. Univ.-Laboratorium der Universität Wien, Organische Abteilung und Abteilung für Chemie des Holzes.

¹ Arbeiten von R. S. HILPERT und Mitarbeitern, bes. Berichte 68, 16, 380 (1935). — F. SCHÜTZ und P. SARTEN, Cellulosechemie 21, 35—48 (1943); 22, 1, 114 (1944).

vielleicht besser für die Zugehörigkeit zum einen oder anderen Konstituenten — nach unseren heutigen Vorstellungen von den Makromolekülen, nur eine weitgehende Homogenität in bezug auf den Einzelbaustein und das Aufbauprinzip und eine Gleichheit in bezug auf Resistenz gegenüber gewissen chemischen Angriffen angesehen werden kann. Die Definition muß also bis zu einem gewissen Grade konventionell und abhängig von der Methode bleiben, sobald man von der rein begrifflichen Unterscheidung zur substantiellen Abtrennung übergeht. Die Grenze zwischen den einzelnen Anteilen ist daher nicht mit voller Schärfe zu ziehen, wahrscheinlich aber nicht nur aus rein physikalischen oder morphologischen Gründen (Inkrustation, Verholzung usw.), sondern auch aus konstitutionschemischen, auf die wir später noch zurückkommen werden.

Die Holozellulose

Eine verhältnismäßig scharfe Abtrennung läßt sich für den gesamten Polysaccharidanteil des Holzes durchführen. Daß der nichtverzuckerbare Teil, den man als Lignin bezeichnete, durch Einwirkung von Halogenen oder Oxydationsmitteln viel leichter zerstörbar ist, hatte man bald erkannt, und die bekanntesten Bestimmungsmethoden für die Zellulose beruhen auf dieser Tatsache. Bei allen früheren Verfahren war aber immer ein merklicher Abbau der Kohlehydrate zu verzeichnen. Später fand E. SCHMIDT¹, daß Zucker gegen Chlordioxyd sehr resistent sind und daß man damit den Polysaccharidanteil viel schonender isolieren kann, was dann H. STAUDINGER und J. JURISCH² durch Messung der Abnahme des Polymerisationsgrades so behandelter Zellulose bestätigen konnten. SCHMIDT nannte den erhaltenen ligninfreien Rest «Skelettsubstanz». Wenn man die Extraktion des durch Chlor löslich gemachten Lignins sehr vorsichtig vornimmt, so kann man ebenfalls, wie G. J. RITTER³ und seine Mitarbeiter feststellten, die gesamten Polysaccharide praktisch verlustfrei gewinnen. Die Autoren bezeichnen diesen Teil als «Holozellulose» und diese zuerst vornehmlich in Amerika übliche Benennung hat sich jetzt weitgehend eingebürgert. In den letzten Jahren haben dann zuerst eine Reihe amerikanischer Forscher⁴ auf die äußerst fasernschonende Wirkung von Natriumchlorit als Bleichmittel hingewiesen. Es ist bei mäßig saurer Reaktion, bei der die Polysaccharide viel empfindlicher gegen Oxydation sind als in alkalischem Medium, wirksam und wesentlich bequemer zu handhaben als Chlordioxyd. Diese Ergebnisse wurden von

H. WENZL¹ bestätigt und G. JAYME² und seine Mitarbeiter haben dann in einer Reihe von Arbeiten dieses Mittel zur Bleiche, insbesondere aber auch für Aufschlußzwecke als ausgezeichnet geeignet befunden. Man ist damit imstande, die «Holozellulose» quantitativ zu gewinnen, darf allerdings den Aufschluß nur so weit treiben, daß noch ein kleiner, gegen Natriumchlorit ziemlich resistenter Teil des Lignins (2,5–3,5%) im Verbande bleibt, da sonst etwas Polysaccharide in Lösung gehen. Diese «schützende» Wirkung der letzten Ligninreste kann auf morphologische Ursachen (Lokalisierung des Lignins) zurückzuführen, sie kann aber auch durch chemische Bindung dieses Ligninanteils begründet sein.

Jedenfalls kann man die Holozellulose in reaktionsfähigem, für weitere Umsetzungen genügend sauberem Zustand erhalten, und zwar bei Fichtenholz in einer (ligninfrei berechneten) Ausbeute von etwa 72%, bei Buchenholz etwa 78%.

Die Holozellulose besteht aus zwei Anteilen, der Zellulose und den früher allgemein als Hemizellulosen bezeichneten Holzpolyosen³. Die Abgrenzung zwischen diesen beiden ist weder begrifflich noch experimentell scharf gezogen, da man für die Zugehörigkeit zu den Holzpolyosen teils ihre meist leichtere Hydrolysierbarkeit und Löslichkeit in Laugen, teils ihren Aufbau aus anderen Zuckern als Glukose als Kriterium heranzieht, diese Eigenschaften aber allein nicht ausschlaggebend sind. Es gibt sowohl gegen hydrolytischen Einfluß sehr resistente Polysaccharide, die aus Pentosen aufgebaut sind, wie andererseits leicht angreifbare Glukosane, die wegen ihres ganz andersartigen Verhaltens nicht der Zellulose zuzurechnen sind. Hier muß also eine prägnantere Definition gewählt werden.

Die Zellulose

Über die Zellulose, deren technische Bedeutung ja allgemein bekannt ist und die die weitaus wichtigste Holzkomponente darstellt, ist man am besten im Bilde, die Konstitutionsaufklärung kann in großen Zügen als abgeschlossen betrachtet werden.

Nachdem von organisch-chemischer Seite über den Grundbaustein, die Glukose und über die Verknüpfung vieler solcher Glukosereste durch β -glukosidische 1,4-Sauerstoffbrücken zu langen Hauptvalenzketten Klarheit geschaffen worden war, wurde auf Grund von röntgenoptischen Untersuchungen ein submikroskopisch-kristallines Gefüge festgestellt und in Zusammen-

¹ Pap. Fabr. 39, 177 (1941).

² G. JAYME und Mitarbeiter, Pap. Fabr. 39, 193 (1941); 40, 1, 105 (1942); Cellulosechemie 20, 43 (1942); 21, 7 (1943); 22, 106, 113 (1944).

³ Der Name «Hemizellulose» wird in der Technik für alle in Natronlauge löslichen Anteile des Zellstoffes, in denen aber auch abgebaute Zellulose enthalten ist, verwendet, entspricht also nicht dem, was man wissenschaftlich als Holzpolyosen bezeichnet. K. Hess wählt die Bezeichnung «begleitende Kohlehydrate» (Chemie der Zellulose, Leipzig, Akad. Verlagsgesellschaft, 1928), während H. STAUDINGER, F. REINICKE und E. HUSEMANN (Holz als Roh- und Werkstoff 2, 32 [1939], und 4, 343 [1941], sowie J. prakt. Chemie 155, 13 [1940]) die kürzere Benennung «Holzpolyosen» vorgeschlagen hat.

¹ E. SCHMIDT und Mitarbeiter, Cellulosechemie 12, 62, 201 (1931); Berichte 54, 1860 (1921); 56, 23 (1923); 57, 1834 (1924); 58, 1394 (1925).

² Pap. Fabr. 35, 466 (1937).

³ G. J. RITTER und E. F. KURTH, Ind. Eng. Chem. 25, 1250 (1933); J. Amer. chem. Soc. 56, 2720 (1934); 59, 802 (1937).

⁴ J. F. WHITE und G. P. VINCENT, Paper Trade J. 111, 159 (1940). — M. C. TAYLOR, J. F. WHITE und G. P. VINCENT, Techn. Ass. Papers 23, 251 (1940). — M. C. TAYLOR, J. F. WHITE, G. P. VINCENT und G. L. CUNNINGHAM, Ind. Eng. Chem. 32, 899 (1940).

fassung dieser Ergebnisse durch die «Mizellartheorie» ein Modell für den Aufbau der Faser entworfen. Für den gittermäßig geordneten Anteil, den Kristallit, den schon vor 50 Jahren NÄGELI als Bauelement vermutet hatte, wurde die von diesem eingeführte Bezeichnung «Mizelle» beibehalten¹.

Während ursprünglich die Mizelle als vollkommen abgeschlossenes und abgegrenztes Gebilde betrachtet wurde, hat sie nach den neueren Anschauungen etwas von ihrer Individualität verloren. Die einzelnen Hauptvalenzketten sind wohl streckenweise gittermäßig geordnet, durchlaufen dann aber auch wieder ungeordnete Bezirke, es sind Hohlräume vorhanden, und die Enden der verschiedenen langen Ketten sind ganz zufällig verteilt, fallen also nicht mit der Kristallitgrenze zusammen. Dadurch ist auch die Mizellgrenze nicht scharf, sondern ausgefranst («Fransenmizelle»²). Für die Zellulose im Holze, die mit anderen Polysacchariden vergesellschaftet ist, ist dieses Modell wahrscheinlich ganz besonders bedeutungsvoll.

Bei allen Reaktionen — ganz besonders aber für die mechanischen Eigenschaften, und diese sind ja bei der Zellulose im Gegensatz zu niedrigmolekularen Stoffen, wo sie meist von ganz untergeordneter Bedeutung sind, die interessantesten — spielt jedenfalls die räumliche Lagerung der polymerhomologen Makromoleküle eine ausschlaggebende Rolle, man spricht in bezug darauf jetzt meist vom «übermolekularen Bau» der Zellulose. Man ist sich darüber einig, daß im festen Zustand, wo ja das ultramikroskopisch kristalline Gefüge experimentell bewiesen ist, eine solche übermolekulare Struktur besteht. Sie wird durch die Theorie der «Fransenmizelle» derzeit am besten beschrieben, und auch die Vorgänge bei der Lösung und der Rekristallisation wieder ausgefallter Zellulose lassen sich damit deuten. Die Frage, ob sie auch in Lösung bestehenbleibt, wird noch lebhaft diskutiert³, doch ist

sie für die Art des Aufbaus im Holze nur von sekundärer Bedeutung.

Die Arbeiten zur Strukturaufklärung der Zellulose wurden zwar zum größten Teil an Baumwolle, die aus fast reiner Zellulose besteht, oder anderen, nicht inkrustierten Fasern durchgeführt, es ist aber kein Zweifel, daß der Aufbau aller Pflanzenzellulosen im Prinzip der gleiche ist, was sowohl aus chemischen wie röntgenoptischen Untersuchungen hervorgeht. Trotzdem sind bei den Makromolekülen noch vielfach Möglichkeiten für Unterschiede gegeben. So ist die Frage nach der Gleichheit des Polymerisationsgrades und damit der Länge der Hauptvalenzketten noch nicht eindeutig geklärt. Auch bei äußerst vorsichtiger Isolierung von Holzzellulose hat diese immer einen etwas geringeren Polymerisationsgrad, wie z. B. Baumwollzellulose¹. Es ist möglich, daß dieser Unterschied in der Kettenlänge von Natur aus gegeben ist und nicht erst bei der Freilegung entsteht. Weiters zeigt nach Untersuchungen STAUDINGERS² die Zellulose verschiedener Hölzer, die nach dem Verfahren von E. SCHMIDT isoliert und dann nitriert wurde, ein abnormales Viskositätsverhalten, das nach Umfällen der Zellulose verschwindet. Man erhält zuerst, nach dem Viskositätsgesetz STAUDINGERS berechnet, viel zu hohe Polymerisationsgrade, die erst nach der Umfällung mit denen von Baumwollzellulose hinreichend übereinstimmen. Dies ist nach STAUDINGER auf den Einbau anderer Zucker als Glukose in die Fadenmoleküle zurückzuführen³.

Ein solcher stellenweiser Einbau, vermutlich von Xylose, ist nach G. V. SCHULZ und E. HUSEMANN⁴ auch bei reiner Baumwollzellulose wahrscheinlich. Diese Zellulose hat einen weitgehend einheitlichen Polymerisationsgrad von 3100 ± 100 . Durch vorsichtige Hydrolyse, Fraktionierung der Spaltstücke und Bestimmung der Häufigkeit der Bruchstücke nach Kettenlänge ergab sich interessanterweise, daß in regelmäßigen Abständen von 510 ± 20 Glukosen «Lockerstellen» in den Fadenmolekülen vorkommen, die ungefähr 1000mal schneller gespalten werden als die übrigen β -glukosidischen Bindungen. Die Spaltungsgeschwindigkeit ist von derselben Größenordnung wie die der β -glukosidischen Bindung der Xylose im Xylan. Xylosen könnten durch Übergang der primären alkoholischen Hydroxylgruppe einer Glukose in die Karboxylgruppe und darauffolgende Dekarboxylierung entstanden sein. Das bekannte Vorkommen von Karboxylgruppen⁵ in der Zellulose ist gleich häufig wie die Lockerstellen, nämlich eine Karboxyl-

¹ Zur Entwicklung der Zellulosechemie: K. HESS, Chemie der Zellulose, Leipzig, Akad. Verlagsgesellschaft, 1928; K. H. MEYER und H. MARK, Der Aufbau der hochpolymeren organischen Naturstoffe, Leipzig, Akad. Verlagsgesellschaft, 1930; H. MARK, Physik und Chemie der Zellulose, Berlin, J. Springer, 1932; H. STAUDINGER, Die hochmolekularen organischen Verbindungen, Kautschuk und Zellulose, Berlin, J. Springer, 1932; K. FREUDENBERG, Tannin, Zellulose, Lignin, ebenda, 1933; C. G. SCHWALBE, Die Chemie der Zellulose, Berlin, Borntraeger, 1938; K. H. MEYER und H. MARK, Hochpolymere Chemie, Akad. Verlagsgesellschaft Leipzig, 1940; H. STAUDINGER, Organische Kolloidchemie, 2. Aufl., Verlag Vieweg, 1941.

² Zur Entwicklung der neueren Mizellartheorie vergleiche die Zusammenfassungen: O. KRATKY, Der mizellare Aufbau der Zellulose und ihrer Derivate, Angew. Chemie 53, 153 (1940); Die übermolekulare Struktur der Zellulose, Kolloid-Z. 96, 301 (1941); Viele Arbeiten von P. H. HERMANS in den letzten Jahrgängen der Kolloid-Z., z. B. 97, 231 (1941); 102, 169 (1943). Weiters besonders die Monographien von A. FREY-WYSSLING, Die Stoffausscheidung der höheren Pflanzen, Berlin, J. Springer, 1935, und Submikroskopische Morphologie des Protoplasmas und seiner Derivate, Gebr. Borntraeger, Berlin 1938; Th. LIESER, Cellulosechemie 18, 121 (1940); H. L. BREDÉE, Kolloid-Z. 94, 81 (1941); W. SCHRAMMEK, ebenda, S. 92, und Th. LIESER, ebenda, S. 96; H. STAUDINGER, Cellulosechemie 20, 1 (1942).

³ Vergleiche dazu besonders die Vorträge und Diskussionen: Kolloidchemische Probleme der Zellwolleforschung, Tagung Kehlheim, von W. WERGIN, Th. LIESER, K. HESS, H. ERBRING und O. KRATKY, Kolloid-Z. 98, 131, 142, 148, 164, 170 (1942).

¹ H. STAUDINGER und E. HUSEMANN, Holz als Roh- u. Werkstoff 4, 343 (1941).

² H. STAUDINGER und E. HUSEMANN, Naturw. 29, 534 (1941).

³ H. STAUDINGER und A. W. SOHN, Naturw. 27, 548 (1939); Berichte 72, 1709 (1939).

⁴ Z. physik. Chemie (B) 52, 23 (1942). — E. HUSEMANN, Cellulosechemie 22, 132 (1944).

⁵ E. SCHMIDT und Mitarbeiter, Cellulosechemie 13, 129 (1932).

gruppe auf 520–530 Glukosereste¹. Für den übermolekularen Bau ist also das makromolekulare Strukturelement von annähernd 500 Glukoseresten ebenfalls von Bedeutung, das vielleicht auch bei der Bildung der Zellulose in der Pflanze eine Rolle spielt.

In aus Hölzern gewonnener Zellulose sind ungefähr viermal mehr Karboxylgruppen¹ vorhanden als in Baumwollzellulose, was für den Aufbau der Holzsubstanz sicher wichtig ist.

Es kommen auch Fehlerstellen anderer Art in den Fadenmolekülen vor, die aber wohl auf oxydativer Schädigung beruhen und auch durch solche hervorgerufen werden können². An diesen Stellen scheinen esterartige Verknüpfungen von durch Sprengung von Glukoseresten entstandenen Karboxylgruppen vorzuliegen, die gegen Nitrierung zwar resistent sind, bei alkalischer Behandlung aber verseift werden.

Es ist also trotz gleichartigen Aufbaus für die Zellulose noch eine weitgehende Variationsmöglichkeit gegeben, und es ist verständlich, daß bei Gegenwart anderer hochpolymerer Kohlehydrate diese, entweder weil sie chemisch gebunden oder in die «Fransen» der Mizellen eingebaut sind, schwer abgetrennt werden können, ohne einen Eingriff in die Zellulosesubstanz vorzunehmen. Mit anderen Worten, man kann sich eine ideal reine Zellulose im Holz wohl vorstellen, ohne die Grenze scharf angeben zu können. Es ist daher auch begreiflich, daß immer wieder Reste schwer hydrolysierbarer Holzpolyosen in auch weitgehend gereinigter Zellulose gefunden werden.

Zellulosebestimmung in Hölzern

Aus der Tatsache der schwierigen Isolierbarkeit folgt, daß auch bis in die letzte Zeit immer wieder die quantitativen Bestimmungsmethoden der Zellulose in Hölzern geändert und den neueren Erkenntnissen angepaßt werden mußten. Die älteren Bestimmungen beruhen durchwegs auf Verfahren, die einen recht beachtlichen Angriff auch auf die Zellulose darstellen und sind deshalb nicht einwandfrei. Es finden sich daher unter den früheren Angaben für den Zellulosegehalt von z. B. Fichtenholz Unterschiede von 40 bis 60%; der wahre Wert liegt bei 41–42%. Man muß deshalb verlangen, daß eine Bestimmungsmethode, wenn sie auch einen Angriff auf die Zellulose nicht restlos vermeiden kann, doch dessen Intensität auf ein Minimum reduziert und vor allem dessen Größe mit in Rechnung stellen kann. Dies ist nur möglich, wenn gleichzeitig der Abbaugrad der isolierten Zellulose messend verfolgt wird.

Bei Rotbuchenholz haben G. JAYME und P. SCHORNING³ sehr ausführliche Untersuchungen über den Ge-

halt an «resistenter Reinzellulose» durchgeführt, wobei sie aber einen Salpetersäureaufschluß anwandten und eine Zellulose erhielten, die nur einen Durchschnittspolymerisationsgrad (DP.) von etwa 600 hatte. Erst H. STAUDINGER und E. HUSEMANN¹ haben dann mit Chlordioxyd bzw. Natriumchlorit eine Reihe von Hölzern aufgeschlossen und auf ihren Zellulosegehalt untersucht, wobei sie aus allen Hölzern Zellulosen mit einem DP. von 1000–1200 und gut reproduzierbare Werte erhielten. Es ergaben sich zum Teil Unterschiede gegenüber älteren Bestimmungen von 15% und mehr. Ein interessantes Resultat ist, daß der Zellulosegehalt verschiedener Hölzer große Differenzen aufweist, von z. B. 37,5% bei Rotbuche, 41,5% bei Fichte bis zu 50,4% bei Schwarzpappel. Da gerade die letztere mit dem höchsten überhaupt gefundenen Zellulosewert zu den schnellwüchsigeren Bäumen zählt, kann diese Tatsache für eine planmäßige Aufforstung zur Erzeugung eines möglichst hohen Hektarertrages an Zellulose bei der allgemeinen Zellstoffnot große Bedeutung gewinnen.

Bei den Versuchen STAUDINGERS scheinen aber die Bedingungen für die Zellulose noch nicht schonend genug gewesen zu sein, denn sowohl W. KLAUDITZ² ist es bei Rotbuchen-, Winterlinden- und Eschenholz, wie auch G. JAYME³ bei Fichtenholz gelungen, Zellulose mit dem DP. von etwa 2000 zu isolieren. Dabei war die Ausbeute bei den Laubhölzern 39–42%, bei Fichte etwa 45%. Mit der Fichtenzellulose waren noch weiters etwa 1% Pentosan und 3% Mannan fest verbunden. Die hohen DP., die hier erzielt werden konnten, sind eine weitere Stütze für die Annahme der prinzipiellen Gleichheit aller Pflanzenzellulosen, denn sie kommen dem DP. der Baumwollzellulose schon recht nahe. Vielleicht sind sogar Anteile vom DP. 3000 im Fichtenholz vorhanden⁴.

Die Holzpolyosen

Die Holzpolyosen sind im Aufbau der Zellulose sehr ähnlich, das heißt, sie bestehen wie diese aus langen Fadenmolekülen. Grundlegende Unterschiede sind aber im DP. vorhanden, der bei ihnen nur 150–200⁵ beträgt, und in den Bausteinen der Makromoleküle, die im allgemeinen nicht aus Glukose bestehen. Bei Totalhydrolyse wurden Mannose, Galaktose, Fruktose, dann besonders die Pentosen Arabinose und Xylose, Uronsäuren und gemischte Disaccharide, also Hexosanpentosane, gefunden. Alle Hölzer enthalten jedenfalls Pentosane, und zwar vorwiegend Xylan. Allerdings ist der Gehalt recht verschieden, er schwankt zwischen

¹ H. STAUDINGER und E. HUSEMANN, Holz als Roh- u. Werkstoff 4, 343 (1941).

² Pap. Fabr. 39, 225 (1941).

³ Cellulosechemie 22, 102 (1944).

⁴ H. DOLMETSCH, E. FRANZ und E. CORRENS, Kolloid-Z. 106, 174 (1944).

⁵ E. HUSEMANN, Naturw. 27, 595 (1939); J. prakt. Chem. 155, 13 (1940).

¹ E. HUSEMANN und O. H. WEBER, J. prakt. Chemie 159, 334 (1942).

² H. STAUDINGER und A. W. SOHN, Naturw. 27, 548 (1939); Berichte 72, 1709 (1939).

³ Pap. Fabr. 36, 235 (1938); 393; 38, 2 (1940).

ungefähr 6–10% bei Nadelhölzern und über 20% bei Laubhölzern.

Die Bestimmung der Pentosen beruht auf der Bildung von Furfurol bei Erhitzung mit Salzsäure und Bestimmung des Furfurols mit verschiedenen Fällungsmitteln (Phlorogluzin, Barbitursäure, Thiobarbitursäure) oder auch maßanalytisch. Gegenwart von Oxymethylfurfurol erfordert besondere Trennungsmaßnahmen. Eine genaue und vergleichende Untersuchung über alle Einzelheiten der Bestimmung haben erst in letzter Zeit G. JAYME und P. SARTEN¹ ausgeführt, die dabei feststellten, daß Bromwasserstoffsäure für eine quantitative Überführung in Furfurol viel geeigneter ist und die eine exakte Analysenvorschrift geben. Für die Bestimmung von Mannan bzw. Mannosen stammen gründliche Untersuchungen von E. HÄGGLUND und Mitarbeitern².

Die Abtrennung der Holzpolyosen von der Zellulose in der Holozellulose kann mit 5%iger Natronlauge, die Gewinnung aus der Lösung dann durch Fällung mit Alkohol erfolgen. Nach weiterer Reinigung³ stellen sie in trockenem Zustand farblose, leicht zerreibliche, lockere Substanzen dar. Man kann auch aus fein zerteiltem Holz die Polyosen direkt mit Natronlauge extrahieren, doch bleibt, wie schon erwähnt, in jedem Falle ein schwerlöslicher und auch schwerer hydrolysierbarer Anteil, besonders von Xylan, zurück. Sogar nach Behandlung mit 18%iger Lauge sind noch erhebliche Mengen von Mannan und Xylan im Fichtenzellstoff aufzufinden⁴. Eine einigermaßen genaue Bestimmung der Gesamtmenge der Holzpolyosen kann also nur in Kombination mit einer Pentosanbestimmung und Totalhydrolyse der Holozellulose und Bestimmung der einzelnen Zucker durchgeführt werden.

Ein anderer Weg, um über die Polyosen etwas auszusagen zu können, ist die stufenweise Hydrolyse mit Säuren verschiedener Konzentration, wie sie K. FREUDENBERG, Th. PLOETZ und G. DUMPERT⁵ bei Fichtenholz durchgeführt haben, wobei man in bezug auf Hydrolysierbarkeit gewisse Typen unterscheiden kann. E. HÄGGLUND⁶ wieder hydrolysiert ebenfalls Fichtenholz in gepufferten Lösungen, fraktioniert nach der Zeit und bestimmt auch die Art der Zucker. Auch die Zuckerarten der Sulfitablauge, die ja den leicht hydrolysierbaren Polyosen entstammen, wurden mehrfach untersucht⁷.

Ein wichtiges Ergebnis der Erforschung der Holozellulose ist, daß ein Teil der im Holz vorhandenen und analytisch bestimmten funktionellen Gruppen sich bei dem Kohlehydratanteil vorfindet, und zwar die Ester- und Karboxylgruppen zur Gänze, die Methoxylgruppen zu einem kleinen Anteil. Da die Zellulose mit Ausnahme von wenigen Karboxylgruppen von den genannten keine enthält, müssen diese also den Holzpolyosen angehören und das Lignin ist demgemäß entgegen der früheren Annahme azetylfrei. Andererseits

ist ihm aber auch nicht das gesamte Methoxyl des Holzes zuzuschreiben^{1,2}. Das ist auch für die Versuche einer indirekten Ligninbestimmung nach dem Methoxylgehalt von Bedeutung.

Die Rolle, die den Holzpolyosen im Pflanzenorganismus und beim Verholzungsvorgang zufällt, besonders inwiefern sie vielleicht Zwischenstufen eines Ab- oder Aufbauvorgangs sind, ist noch nicht zu durchschauen. Daß ein inniger, wohl auch genetischer Zusammenhang zwischen der Zellulose, den «Lockerstellen» der Makromoleküle der Zellulose, den Glukuronsäuren und dem Xylan besteht, ist bei einem Vergleich der Formelbilder (Seite 176) sofort zu ersehen.

Ein prinzipiell gleicher Umwandlungsvorgang würde zwischen Galaktanen, Polygalakturonsäuren und Arabin bestehen.

Es ist bemerkenswert, daß auch wiederholt anscheinend stöchiometrische Verhältnisse im Vorkommen einzelner Holzkomponenten aufgefunden wurden. Erstmals haben E. SCHMIDT und seine Mitarbeiter³ bei Laubhölzern auf diese Tatsachen aufmerksam gemacht. Später hat W. VOSS in einer Reihe von Arbeiten⁴ an verschiedenen verholzten Zellwänden, besonders für das Verhältnis Zellulose zu schwerlöslichem Xylan, diese Befunde in einigen Fällen bestätigen können, insbesondere auch bei fermentativen Abtrennungen. Ähnliche Ergebnisse wurden dann auch noch für Lignin-Kohlehydrat-Komplexe gefunden, auf die wir noch zurückkommen werden.

Ihrem geringen DP. entsprechend, haben die Holzpolyosen keine Fasereigenschaften⁵, ihre Bedeutung in technischer Hinsicht ist noch mehr negativer Art, da sie bei manchen Prozessen stören. Mengenmäßig stellen sie aber einen beträchtlichen Anteil des Holzes dar, ganz besonders bei Laubhölzern, und seit ihrer in letzter Zeit stark gesteigerten Heranziehung für die Herstellung von Edelfeststoffen gewinnen alle mit den Holzpolyosen zusammenhängenden Fragen viel an Bedeutung. Ihre Entfernung stellt einen ansehnlichen Verlust an Holzsubstanz dar und man ist daher bestrebt, diesen soweit als möglich einzuschränken.

Bei Kunstseidenzellstoffen darf ein Maximalgehalt an Pentosanen (Furfurol – Wert: 3,5–5%⁶) nicht überschritten werden, da besonders Azetatseide – Xylanazetat ist schlecht löslich – dagegen empfindlich ist und Azetylzellulose bei zu hohem Xylangehalt trübe Lösungen ergibt. Auch die Festigkeitseigen-

¹ Biochem. Z. 303, 109 (1941); 310, 1 (1941); 312, 78 (1942).
² Pap. Fabr. 34, 100 (1936). — E. HÄGGLUND, Holzchemie, 2. Aufl., Akad. Verlagsgesellschaft, Leipzig 1939, S. 109.
³ E. SCHMIDT, M. ATTERER und H. SCHNEGG, Cellulosechemie 10, 126 (1929).
⁴ R. E. DÖRR, Angew. Chemie 53, 292 (1940).
⁵ Cellulosechemie 19, 89 (1941).
⁶ E. HÄGGLUND und R. LARSON, Svensk kem. Tidskr. 53, 228 (1941).
⁷ E. HÄGGLUND, Holzchemie, 2. Aufl., Akad. Verlagsgesellschaft, S. 119, Leipzig 1939.

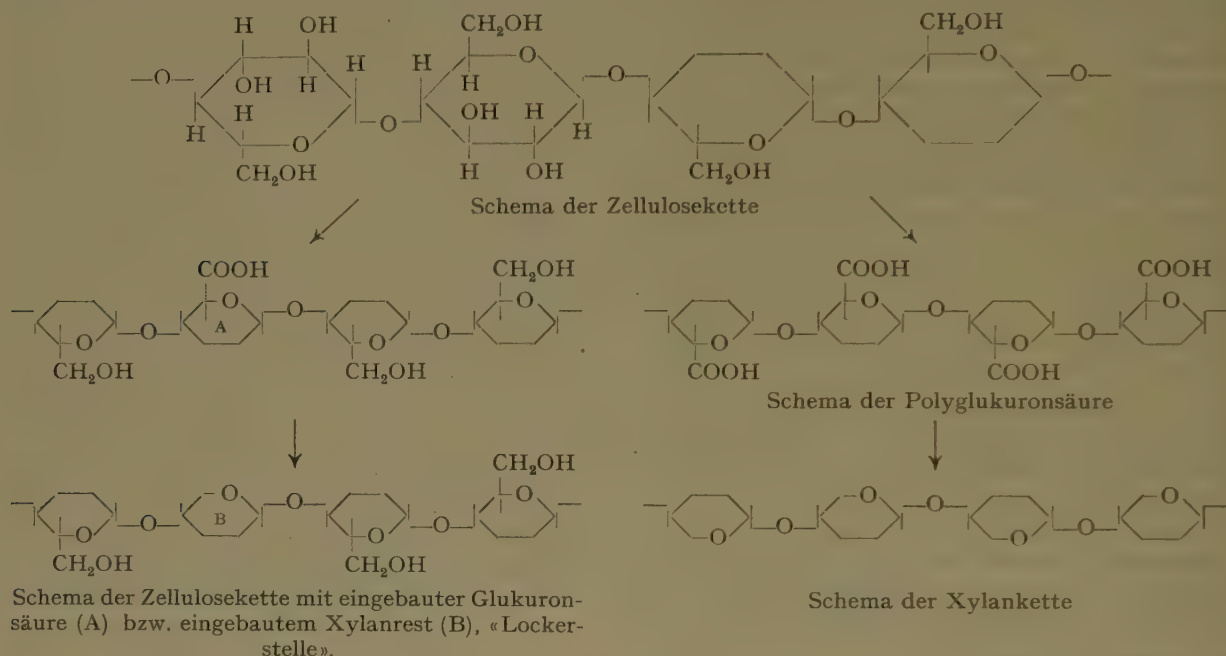
¹ G. J. RITTER und E. F. KURTH, Ind. Eng. Chem. 25, 1250 (1933); J. Amer. chem. Soc. 56, 2720 (1934); 59, 802 (1937).
² G. J. RITTER und C. D. BIRD, J. Amer. chem. Soc. 59, 802 (1937).
³ E. SCHMIDT, K. MEINEL, W. JANDEBEUR und W. SIMSON, Cellulosechemie 13, 129 (1932).
⁴ W. VOSS, R. BAUER und J. PFIRSCHKE, Liebigs Ann. 534, 95 135 (1938). — G. BUTTER, ebenda, S. 161, 185. — G. MELHORN, ebenda, S. 204.
⁵ Unter einem DP. von etwa 200 verliert auch die Zellulose ihre Fasereigenschaften, H. STAUDINGER, Pap. Fabr. 36, 483 (1938).
⁶ G. JAYME und H. PFRETSCHMER, Pap. Fabr. 37, 97 (1939). Vgl. dazu auch: R. E. DÖRR, Angew. Chemie 53, 292 (1940).

schaften von Papieren leiden bei zu hohem Pentosan-gehalt, doch hatte man in dieser Beziehung früher teilweise falsche Vorstellungen, denn wie G. JAYME und seine Mitarbeiter¹ feststellen konnten, ist es möglich, laboratoriumsmäßig einen gebleichten Papierzellstoff aus Buchenholz in einer Ausbeute von etwa 52% herzustellen, der maximalste Festigkeitseigenschaften aufweist. Da man in der Praxis bei den üblichen Aufschlußverfahren nur mit einer Ausbeute von etwa 40% rechnen kann, wäre eine solche Steigerung, wenn

wenn auch vielleicht nur stellenweise hauptvalenzmäßige Verknüpfung ist recht wahrscheinlich.

Das Lignin

Für die Gewinnung der dritten Komponente des Holzes, des Lignins, sind prinzipiell zwei Wege denkbar, die beide in vielen Varianten eingeschlagen wurden. Der erste besteht darin, die Polysaccharide zu lösen und das Lignin als Rückstand zu erhalten. Unsubstituierte Polysaccharide sind praktisch nur nach



Wegen der besseren Übersichtlichkeit sind die Substituenten $-H$ und $-OH$, die bei allen Ringen gleichbleiben, nur bei den ersten beiden Glukoseringen der Zellulose eingezeichnet, sonst nur die Gruppe, die eine Veränderung erleidet.

sie sich auch in technischem Maßstab erreichen ließe, von großer Wichtigkeit. In diesem Falle müssen also noch erhebliche Anteile der Polyosen im Zellstoff vorhanden sein, deren Verbleiben sich sogar in günstigem, festigkeitssteigerndem Sinn bemerkbar macht, was wahrscheinlich auf eine fasernverklebende Wirkung zurückzuführen ist. Vielleicht ist eine ähnliche Wirkung der Polyosen auch ihre Aufgabe im gewachsenen Holze.

Die Ausnützung der in Lösung gehenden Anteile, sei es durch ihre gesonderte Gewinnung und Verarbeitung auf Furfurol bei den verschiedenen Vorhydrolyseverfahren oder die Verwertung der pentosanreichen Abfällen von Buchenholzaufschlüssen als Nährboden für Hefegewinnung², die besonders in den letzten Jahren weitgehend ausgebaut wurde und auch technisch ausgeübt wird, kann hier nur gestreift werden.

Alle Ergebnisse deuten jedenfalls auf einen sehr innigen Zusammenhang, vielleicht fließenden Übergang von Zellulose zu Holzpolyosen hin, und eine

Hydrolyse zu den monomeren Zuckern eluierbar und die klassische Definition des Lignins ist ja auch als «unverzuckerbarer Rückstand» der Holzhydrolyse. Auf dem zweiten Weg wird das Lignin selbst aus dem Holzverband herausgelöst, was praktisch wieder nur dadurch möglich ist, daß man es in lösliche Derivate überführt. Beide Verfahren haben viele Nachteile. Einerseits ist die Hydrolyse der Kohlehydrate nur unter verhältnismäßig energischen Bedingungen durchführbar, so daß eine Veränderung des Lignins dabei unvermeidlich ist, andererseits ist eine reversible Umwandlung des Lignins in lösliche Derivate, aus denen es unverändert wiedergewinnbar wäre, bis heute nicht gefunden worden.

Während es bei den Kohlehydratanteilen des Holzes, wenn auch unter Verlusten, gelingt, wenigstens weitgehend reine, einheitliche und wenig geschädigte Präparate zu erhalten und durch deren Hydrolyse dann zu wohldefinierten Bausteinen zu gelangen, ist dies beim Lignin nicht möglich. Dadurch ist die Definition des Begriffes «Lignin» noch wesentlich schwieriger. Die Eigenschaften von Ligninpräparaten sind noch in viel

¹ Pap. Fabr. 40, 137, 145 (1942).

² Oder Myzelpilze: M. PEUCKERT, Cellulosechemie 21, 32 (1943).

höherem Maße von der Methode ihrer Herstellung abhängig, und es ist daher auch nicht verwunderlich, daß die bei recht verschiedenem Material erzielten Ergebnisse widerspruchsvoll sind.

Die Abtrennung des Lignins

Die Hydrolyse des Holzes zur quantitativen Bestimmung des Lignins wird mit konzentrierten Mineralsäuren vorgenommen. Es ist eine große Anzahl von Methoden mit den verschiedensten Säuren und Säuregemischen angegeben worden und es ist daher auch innerhalb der Säurelignine wie bei den übrigen Ligninpräparaten notwendig, zur genauen Kennzeichnung das Herstellungsverfahren anzugeben. Schwierigkeiten entstehen dadurch, daß bei zu kurzer Einwirkung von Säure keine vollständige Verzuckerung eintritt und noch Kohlehydrate beim Rückstand verbleiben, bei zu langer Einwirkung wiederum Zucker humifizieren und man daher ebenfalls einen zu hohen Ligninanteil vorgetäuscht bekommt. Der richtige Wert für die Ligninausbeute wäre also als Minimum zu erwarten, bei dem weder Zucker noch Huminstoffe beigemischt sind und daher der höchste Methoxylgehalt erreicht wird.

Für den Schwefelsäureaufschluß hat TH. PLOETZ¹ an Fichtenholz und an Lindenholz genaue und vergleichende Untersuchungen angestellt und dabei festgestellt, daß die Säurekonzentration, die zur Erreichung dieses Zweckes in Betracht kommt, sich in recht engen Grenzen bewegt. Bei Fichtenholz ist hierbei noch bei bestimmter Konzentration eine Konstanz des Ligninwertes zu erreichen, bei Lindenholz nimmt aber die Ligninausbeute mit steigender Konzentration der angewandten Säure dauernd zu, so daß man hier nur einen Höchstwert an Methoxyl als Kriterium für eine möglichst weitgehende Freiheit von Kohlehydraten bzw. deren Umsetzungsprodukte heranziehen kann. Jedenfalls ist es ganz klar, daß man mit einem solchen Aufschlußverfahren kein unverändertes natives Lignin isolieren, sondern nur bei Einhalten genau festgelegter Bedingungen den Gehalt an «Schwefelsäurelignin» reproduzierbar feststellen kann.

Wird Holz mit sehr konzentrierter Salzsäure behandelt, so geht zuerst ein großer Teil der Holzsubstanz in Lösung, erst später tritt unter Farbumschlag Wiederausfällung ein. E. HÄGGLUND² und C. B. BJÖRKMAN vermuten, daß zuerst eine Lignin-Kohlehydrat-Verbindung in Lösung geht, die erst nach einiger Zeit gespalten wird.

Die Tatsache, daß unter den Bedingungen der Abscheidung von Säureligninen die etwa aus Zuckern entstehenden humifizierten Anteile unlöslich ausfallen können und daß ein Großteil des Holzes zuerst löslich ist und dann erst unlöslich wird, haben R. S. HILPERT³

und seine Mitarbeiter, die sich ausführlich mit Säureaufschlüssen beschäftigten, so gedeutet, daß es im Holz ein Lignin nicht gibt, sondern daß es ein Reaktionsprodukt eines empfindlichen Kohlehydrats ist¹. Zu der gleichen Anschauung kommen auf Grund von Oxydationsversuchen von Holz mit Diazoverbindungen auch F. SCHÜTZ und P. SARTEN². Diese stellten auch wäßrige Extrakte aus Holz her, aus denen sie dann durch Säurezusatz oder Erhitzung Stoffe fällten, die sie mit dabei frisch gebildetem Lignin gleichsetzen.

Es ist gar kein Zweifel, daß bei den geschilderten oder auch anderen Maßnahmen Anhydrierungen, Spaltungen oder Kondensationen eintreten können und auch tatsächlich eintreten und daß das isolierte Lignin etwas anderes ist als das in der Pflanze. Es ist aber auch bewiesene Tatsache, daß aus Hölzern bei sehr verschiedenen Behandlungsweisen sich immer wieder Anteile abscheiden lassen, die sich ganz anders wie die Kohlehydratanteile verhalten und die im abgetrennten Zustand ganz bestimmt zu den aromatischen Stoffen zu rechnen sind.

Die Forscher, die die Existenz des Lignins bezweifeln, leugnen jetzt das Vorhandensein eines in der Pflanze vorgebildeten Lignins bzw. überhaupt ligninähnlichen Körpers aromatischer Natur und wollen diese Bezeichnung nur für unlöslich abgeschiedene Präparate gelten lassen, die nach ihrer Meinung auf sehr verschiedene Weise aus Vorstufen durch Aromatisierung entstehen.

Zur Erklärung der nachträglichen, sehr leicht erfolgenden Bildung des unlöslichen Lignins aus löslichen Stoffen muß man kaum eine so tief gehende Konstitutionsänderung annehmen, die noch dazu bei allen möglichen, ganz verschiedenen Behandlungen immer wieder zum gleichen Endprodukt führen würde. Die schon oben erwähnte Annahme einer Spaltung eines Lignin-Kohlehydrat-Komplexes gibt eine viel zwanglosere Deutung. Ebenso wenig darf man das Entstehen irgendeines beliebigen unlöslichen Niederschlages aus Kohlehydraten als Lignin«bildung» bezeichnen.

Man hat heute durchaus gefestigte und konkrete Vorstellungen von den Bausteinen des Lignins, und Substanzen, in denen dieses Gerüst nicht nachzuweisen ist, sollten nicht zum Lignin gerechnet werden. Es ist am Holz, am Lignin, an Ligninderivaten und vielen Modellsubstanzen erwiesen, daß bei oxydativem Abbau unter bestimmten Bedingungen eine gewisse Menge Vanillin erhalten wird. Besonders auch an den von A. V. WACEK und K. KRATZL ausgeführten Versuchen mit Modellsubstanzen³ hat sich gezeigt, daß

¹ Vgl. dazu: K. STORCH, Berichte 68, 2367 (1935).

² F. SCHÜTZ und P. SARTEN: Cellulosechemie 21, 35—48 (1943); 22, 1, 114 (1944).

³ A. V. WACEK, K. KRATZL und A. V. BÉZARD, Berichte 75, 1348 (1942). — A. V. WACEK und K. KRATZL, Cellulosechemie 20, 108 (1942). — K. KRATZL, Berichte 76, 895 (1943). — A. V. WACEK und K. KRATZL: Berichte 76, 981, 1209 (1943); 77, 519 (1944). — A. V. WACEK, Berichte 77, 85 (1944). — K. KRATZL, Berichte 77, 717 (1944). — K. KRATZL und H. DÄUBNER, Berichte 77, 516 (1944).

¹ Cellulosechemie 18, 49 (1940).

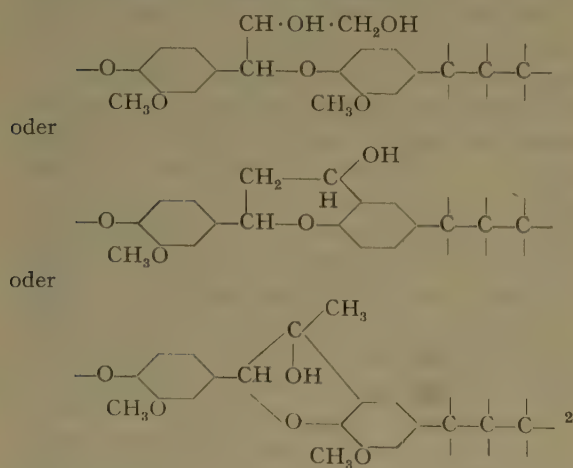
² E. HÄGGLUND, Holzchemie, 2. Aufl., Akad. Verlagsgesellschaft, Leipzig 1939, S. 171.

³ Arbeiten von R. S. HILPERT und Mitarbeitern, bes. Berichte 68, 16, 380 (1935).

die Reaktion weitgehend in bezug auf Ausbeute gegen verhältnismäßig geringfügige konstitutionelle Veränderungen des Ausgangsstoffes empfindlich ist, und wir halten es für ausgeschlossen, daß z. B. aus methylierten Kohlehydraten dabei Vanillin entstehen kann. Mit dieser Oxydation ist eine Kontrollmöglichkeit für die Zugehörigkeit eines Stoffes zum Lignin gegeben und auch ein Anteil Lignin in einem Gemisch kann mengenmäßig damit beurteilt werden.

Die Ligninbausteine

Für den Baustein des Lignins wurde schon vor über 50 Jahren mit genialem Weitblick von P. KLASON an einen Zusammenhang mit dem Coniferylalkohol (bzw. Coniferylaldehyd) gedacht. Später wurde immer mehr und mehr experimentelles Material beigebracht, das erkennen ließ, daß der Baustein zwar nicht mit den Coniferylkörpern identisch, ihnen aber sehr ähnlich ist und sich jedenfalls vom Phenylpropan ableitet, wobei aber in der Seitenkette Sauerstoffgruppen vorhanden sein müssen. Bei Kalischmelze oder thermischer Zersetzung wurden wiederholt Brenzkatechinderivate, Protokatechusäure, Vanillinsäure usw. gefunden, meist aber nur in kleiner Menge. Durch alkalischen Abbau, verbunden mit Methylierung, konnte dann vor allem F. FREUDENBERG nachweisen, daß man aus Lignin und ligninhaltigen Stoffen beträchtliche Mengen Guajazyl-, Veratryl- und teilweise auch Syringylderivate, letztere besonders bei Laubhölzern, gewinnen kann. Da hier Seitenketten noch als Carboxylgruppen erhalten blieben, konnte FREUDENBERG ein Schema für die Verknüpfung der Bausteine entwerfen. Diese sind wahrscheinlich teilweise durch Verätherung, teilweise durch $-C-C-$ -Kondensationen miteinander verbunden, wie es z. B. in den folgenden Formeltypen zum Ausdruck kommt¹:



¹ K. FREUDENBERG, Tannin, Zellulose, Lignin, Berlin, J. Springer, 1933, S.133 ff.

² Benzofuranerivate (Cumarone) mit Methoxylgruppen wurden z. B. im Buchenholztee nachgewiesen. A. v. WACEK und E. NITZNER, Cellulosechemie 18, 29 (1940).

Zu diesen Versuchen wurde meist ein Lignin herangezogen, das durch Auslösen der Zellulose mit Kupferoxyd-Ammoniak (Cuproxanlignin) aus dem Holze hergestellt wurde, was sicher viel schonender ist als Hydrolyse mit konzentrierten Säuren. Ohne vorhergehende und zwischengeschaltete Kochung mit verdünnten Säuren ist es allerdings auch nicht möglich, die Zellulose des Holzes auf diese Weise in Lösung zu bringen, was für eine Bindung Lignin-Kohlehydrate spricht.

Bei Hydrierungen von Holz, Lignin und Sulfitablauge sind ebenfalls eine ganze Reihe von Derivaten des n-Propylzyklohexanols und in der Seitenkette hydroxylierte Derivate erhalten worden¹, und zwar bei Holz in Ausbeuten von 30–70% auf Klasonlignin berechnet².

Auslösung von Lignin

Die Extraktion des Lignins aus dem Holze wurde mit einer großen Anzahl organischer Lösungsmittel versucht. Es sind Alkohole, Phenole, Ketone, Säuren usw. versucht worden, doch sind im allgemeinen immer Zusätze von Mineralsäuren oder ziemlich hohe Temperaturen notwendig, um größere Mengen Lignin in Lösung zu bringen. Die interessantesten Ergebnisse wurden bei der Äthanolyse erzielt. Dieses Verfahren ist schon vor Jahrzehnten und auch später und mit verschiedenen Alkoholen³ angewandt worden. Es wurden bei den älteren Versuchen nur ein Teil des Lignins in Lösung gebracht; dabei wurde von mehreren Seiten bestätigt, daß bei der Kochung mit Alkoholen und Salzsäure neues Alkoxyl im Lignin auftritt. Später hat H. HIBBERT diese Reaktion sehr eingehend studiert. Bei stufenweiser Äthanolyse gelingt es⁴, 93% des Lignins in Lösung zu bringen, da die neuerliche Polymerisation des depolymerisierten Lignins durch die stufenweise Behandlung zurückgedrängt wird. Ihm und seinen Mitarbeitern gelang es dann, nicht nur eine Reihe monomerer Bausteine auf diesem Wege zu isolieren, sondern auch durch Synthese deren Konstitution

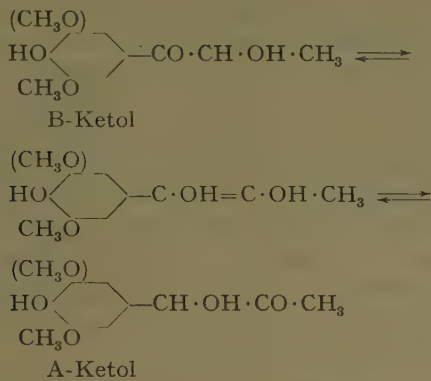
¹ Vgl. z. B. E. HARRIS, J. D'IANI und H. ADKINS, J. Amer. chem. Soc. 60, 1467 (1938). — H. P. GODARD, J. L. MCCARTHY und H. HIBBERT, ebenda 62, 988 (1940). — Y. HACHIHAMA, S. ZYODAI und M. UMEZU, J. Soc. chem. Ind. Japan (Chem. Zentralbl. II, 3480 [1940]). — E. BOWDEN und H. ADKINS, J. Amer. chem. Soc. 62, 2422 (1940). — H. ADKINS, R. L. FRANK und E. S. BLOOM, ebenda 63, 549 (1941). — K. FREUDENBERG und Mitarbeiter, Berichte 74, 171 (1941); 76, 486 (1943). — H. HIBBERT und Mitarbeiter, J. Amer. chem. Soc. 63, 3052, 3056, 3061, 3066 (1941).

² H. P. GODARD, J. L. MCCARTHY und H. HIBBERT, J. Amer. chem. Soc. 62, 988 (1940).

³ E. HÄGGLUND, Holzchemie, 2. Aufl., Akad. Verlagsgesellschaft, Leipzig 1939, S. 187 ff.

⁴ H. HIBBERT und Mitarbeiter, J. Amer. chem. Soc. 63, 3041 (1941) (57. Mitt.).

sicherzustellen¹. Es sind α -Oxy-propioquajakon und Syringonderivate.



Diese B-Ketole können, wahrscheinlich über die Dienolform, im Gleichgewicht mit den A-Ketolen² stehen. Bei freier phenolischer Hydroxylgruppe in Parastellung ist allerdings das A-Ketol nicht isolierbar, es lagert sich sofort in das B-Ketol um³. Neben den Ketolen wurden auch die entsprechenden Diketone gefunden.

Unter den Äthanolysebedingungen tritt Verätherung der alkoholischen Hydroxylgruppe ein, so daß die Zunahme des Alkoxyls bei Alkoholyse damit eine Aufklärung gefunden hat. Die monomeren Bausteine werden in einer Menge erhalten, die ihre maßgebliche Rolle beim Aufbau des Lignins erkennen läßt. Es wäre von besonderer Bedeutung, wenn es gelänge, Bruchstücke zu fassen, die das C₆-C₃-Gerüst noch mehrfach enthalten, also z. B. Dimere, die, ähnlich wie die Zellobiose bei der Zellulose, eine Aussage über die Verknüpfung der Bausteine ermöglichen könnten. Auf einem gänzlich anderen Weg ist es auch K. HESS⁴ gelungen, ein Propylguajakol mit einer alkoholischen Hydroxylgruppe noch nicht festgelegter Stellung, allerdings aus Strohlignin, zu isolieren, und zwar durch Behandlung von sehr fein gemahlenem Stroh mit Hydrazin bei Raumtemperatur, also unter sehr milden Bedingungen. Es entsteht vermutlich ein Ligninazin, das mit 80%igem Alkohol eluierbar ist. Auch aus Holz lassen sich in gleicher Weise 12–14% in Lösung bringen.

Die auf so verschiedenen Wegen immer wieder aufgefundenen aromatischen Bausteine lassen es wohl als sehr wahrscheinlich erscheinen, daß dieser aromatische Rest auch in der Pflanze präformiert ist. Diese Annahme wird auch noch durch die Ergebnisse optischer Methoden bekräftigt⁵, ganz besonders durch Auf-

¹ Vgl. die zahlreichen Arbeiten H. HIBBERTS und seiner Mitarbeiter im J. Amer. chem. Soc., z. B. 54.–63. Mitt. 63, 3031–3066 (1941); Zusammenfassungen, ebenda 61, 725 (1939); Paper Trade J. 113, 35 (1941).

² Vgl. dazu: K. V. AUWERS, H. LUDWIG und A. MÜLLER, Liebigs Ann. 526, 143 (1936).

³ A. V. WACEK und I. HORAK (im Druck).

⁴ K. HESS und K. E. HEUMANN, Berichte 75, 1802 (1942).

⁵ K. FREUDENBERG, Cellulosechemie 21, 95 (1943); 22, 117 (1944).

nahmen des Absorptionsspektrums von Fichtenholzschnitten im Quarzmikroskop von P. W. LANGE¹.

Eine weitere Möglichkeit der Ligninauslösung besteht in der Sulfitierung, die im größten Maßstab ausgeführt wird. Das dabei als Ligninsulfonsäure anfallende Lignin war schon aus technischen Gründen Gegenstand außerordentlich zahlreicher Untersuchungen. Es ist mit Ausnahme der Holzverzuckerungsverfahren, die aber nur von untergeordneter Bedeutung sind, praktisch die Form, in der industriell das Lignin erhalten wird. Über die Bedeutung der Sulfitablauge und der Ligninsulfonsäuren für die Ligninforschung und die Versuche ihrer wirtschaftlichen Verwertung folgt anschließend eine gesonderte Zusammenfassung.

Die Bindung Lignin–Kohlehydrat

Der Ligninanteil scheint mit den Kohlehydraten zumindest teilweise in chemischer Bindung zu stehen. Das geht nicht nur aus der unterschiedlichen Reaktionsfähigkeit von Zellulose und Lignin im Holzverband gegenüber den isolierten Bestandteilen hervor, sondern auch aus dem öfters beobachteten Auftreten von Lignin-Kohlehydrat-Komplexen. Besonders von TH. PLOETZ² wurden Versuche zur möglichst schonenden Freilegung von Lignin auf fermentativem Wege durchgeführt. Dabei wurden Komplexe festgestellt, in denen auf 3 Zuckermoleküle ein Ligninbaustein kommt, und solche, bei denen dieses Verhältnis 1:1 ist. Man findet also auch hier wieder ähnlich wie bei Zellulose und Xylan offenbar begünstigte ganzzahlige Verhältnisse.

Eine gewisse vermittelnde Rolle zwischen der «aromatischen» und der «aliphatischen» Anschauung des Lignins bildet die Hypothese von G. JAYME³, der die in der Pflanze vorhandene Vorstufe des bei der Isolierung anfallenden Lignins, das «Protolignin» als anhydriertes, mit Guajazyl- bzw. Syringylresten substituiertes Polysaccharid auffaßt.

Es sei darauf hingewiesen, daß die mit Sauerstoffgruppen besetzten Seitenketten der Ligninbausteine, über deren Reaktionsweise wir noch wenig wissen, übrigens eine gewisse konstitutionelle Ähnlichkeit mit Zuckerresten haben. Hier wird die Erforschung von Modellsubstanzen vielleicht noch eine weitere Klärung bringen können.

*

Wenn man versuchen will, in kurzer, zusammenfassender und prägnanter Form eine Definition des chemischen Aufbaus des Holzes zu geben, die dem größten Teil der gewonnenen Ergebnisse entspricht und möglichst wenigen widerspricht, so könnte vielleicht folgende Fassung gewählt werden:

¹ Svensk Pappers Tidning 262 (1944).
² Berichte 73, 790 (1941).
³ G. JAYME und G. HANKE, Cellulosechemie 21, 127 (1943).

Das Holz enthält einen aus Kohlehydraten aufgebauten Anteil, die Holozellulose, und einen nicht verzuckerbaren, das Lignin.

Die Holozellulose besteht aus der Zellulose und den Holzpolyosen.

Die Zellulose ist ein aus polymerhomologen Glukoseketten aufgebautes Polysaccharid, das zum größten Teil ultramikroskopisch kristallin ist. Der Durchschnittspolymerisationsgrad der Glukoseketten beträgt bei der intakten Zellulose im Holzverband 2000–3000.

Die Holzpolyosen (Hemizellulosen) sind polymerhomologe Kohlehydrate, die größtenteils aus anderen Zuckern als Glukose aufgebaut sind, einen Durchschnittspolymerisationsgrad von nur 150–200 und kein kristallines Gefüge besitzen.

Das Lignin ist ein sicherlich auch hochmolekularer, recht empfindlicher Körper, über dessen Molekülgröße im nativen Zustand keine Aussagen gemacht werden können. An seinem Aufbau sind maßgeblich Derivate des Phenylpropan beteiligt, die teilweise dem Guajazyl-, teilweise dem Syringyltypus angehören und in der Seitenkette Sauerstoffgruppen tragen. Bei Isolierung von Lignin treten zusätzliche Kondensationen ein, so daß bisher nur eine teilweise Aufteilung in die monomeren Bausteine gelungen ist.

Will man die Bezeichnung Lignin aus historischen Gründen und wegen des Unterschiedes mit dem nativen auf die isolierten Lignine beschränken, dann ist das chemisch unberührte Lignin der Pflanze am besten mit «Protolignin» zu benennen.

Die einzelnen Holzbestandteile sind wahrscheinlich untereinander wenigstens teilweise chemisch verknüpft, wobei gewisse Komplexe aufzutreten scheinen.

Man kann also das Holz wirklich zu einem gewissen Grad als chemisches Individuum betrachten, wobei die Einheitlichkeit sich allerdings auf das Prinzip des Aufbaus beschränkt. Vielleicht kann man hier die Eiweißstoffe zum Vergleich heranziehen, wo auch aus

einer begrenzten Anzahl von Aminosäuren die ungeheure Mannigfaltigkeit der Eiweißkörper aufgebaut werden kann, die dadurch ihren biologischen Funktionen angepaßt werden können. Auch beim Holz ist der Aufbau aus zwei heterogenen Substanzen, den faserbildenden Kohlehydraten einerseits und dem amorphen Lignin andererseits wohl dadurch begründet, daß die Natur auf diese Weise die mechanischen Festigkeitseigenschaften, die vom Holz im Pflanzenorganismus verlangt werden, am besten gewährleisten kann. Andererseits ist durch die Variationsmöglichkeiten trotz gleichartigen Aufbauprinzipis die Anpassungsfähigkeit der Pflanzen an verschiedene klimatische und Bodenverhältnisse gegeben.

So schließt in weitem Bogen die moderne Forschung, wenn auch in viel komplizierterer Art als früher angenommen, wieder an die ganz alte Vorstellung einer einheitlichen chemischen Holzsubstanz an.

Summary

The constitution of the different wood-substances is discussed. The total amount of the polysaccharides, called holocellulose, can be obtained if the separation is effected carefully. The holocellulose consists of submicroscopic crystalline cellulose and wood-polyoses which differ also from cellulose by their degree of polymerisation.

Less progress has been made in the elucidation of the lignin-structure but owing to work recently undertaken the author has been able to give further information about these questions. Work on model substances obtained synthetically has been very promising. An exact definition of the different constituents is necessary and the author has tried to give such a definition which corresponds to the present development of lignin-chemistry. It is possible that the different wood-compounds are connected in some still unknown manner so that we might speak of a uniform "wood-substance." This definition nevertheless is quite different from the term "wood-substance" which was used at the beginning of research on wood-constituents.

Communications provisoires - Vorläufige Mitteilungen Comunicazioni provvisorie - Preliminary reports

Les auteurs sont seuls responsables des opinions exprimées dans ces communications. – Für die vorläufigen Mitteilungen ist ausschließlich der Autor verantwortlich. – Per i comunicati provvisori è responsabile solo l'autore. – The Editors do not hold themselves responsible for the opinions expressed by their correspondents.

Recherches sur la pseudo-cholinestérase du sérum et la cholinestérase vraie des globules rouges

Comme suite aux premières observations de B. VAHLQUIST¹; F. H. SHAW²; E. STEDMAN, E. STEDMAN et L. H. EASSON³; E. STEDMAN et E. STEDMAN⁴; E. STED-

MAN, E. STEDMAN et A. C. WHITE¹; G. E. HALL et C. C. LUCAS²; L. H. EASSON et E. STEDMAN³; E. A. ZELLER et A. BISSEGER⁴, concernant la spécificité de la cholinestérase, différents auteurs ont, surtout ces dernières années, repris l'étude de ce problème. D'après D. RICH-

¹ B. VAHLQUIST, Scand. Arch. Physiol. 72, 133 (1935).

² F. H. SHAW, Aust. J. exp. Biol. med. Sci. 13, 251 (1935).

³ E. STEDMAN, E. STEDMAN et L. H. EASSON, Biochem. J. 26, 2056 (1932).

⁴ E. STEDMAN et E. STEDMAN, Biochem. J. 29, 2107 (1935).

¹ E. STEDMAN, E. STEDMAN et A. C. WHITE, Biochem. J. 27, 1056 (1933).

² G. E. HALL et C. C. LUCAS, J. Pharmacol. a. exp. Therap. 59, 34 (1937).

³ L. H. EASSON et E. STEDMAN, Biochem. J. 31, 1723 (1937).

⁴ E. A. ZELLER et A. BISSEGER, Helv. chim. acta 26, 1619 (1943).

TER et P. G. CROFT¹; B. MENDEL et D. B. MUNDELL²; B. MENDEL et H. RUDNEY, la cholinestérase des globules rouges et du cerveau est spécifique, tandis que celle du sérum et du pancréas de certaines espèces est non spécifique (pseudo-cholinestérase). R. H. S. THOMPSON et V. P. WHITTAKER³ ont retrouvé la même cholinestérase spécifique dans la peau.

D'autre part G. H. ALLES et R. C. HAWES⁴; D. GLICK⁵; D. RICHTER et P. G. CROFT décrivent certaines différences dans la spécificité de la cholinestérase et remarquent quelques divergences quant aux propriétés de cholinestérases de provenances différentes. D. RICHTER et P. G. CROFT supposent d'ailleurs que la cholinestérase doit être considérée comme un groupe d'enzymes étroitement liées.

Tous les auteurs précités ont constaté que la cholinestérase spécifique agit exclusivement sur les esters choliniques (acétylcholine et acétyl- β -méthylcholine), tandis que la pseudo-cholinestérase hydrolyse en outre les esters non choliniques, tels que le méthylbutyrate et la tributyrine. La cholinestérase spécifique est surtout présente, suivant la plupart des auteurs, dans les globules rouges, mais est quelquefois présente aussi dans le sérum de certaines espèces animales (B. MENDEL et D. B. MUNDELL⁶; D. RICHTER et P. G. CROFT⁷; B. GLASSON⁸). B. MENDEL et D. B. MUNDELL; B. MENDEL et H. RUDNEY⁹ ont conclu récemment que l'activité de la cholinestérase spécifique serait optimale *in vitro* en présence d'une solution d'acétylcholine à 3 mg %.

Dans le présent travail nous avons voulu déterminer à l'aide d'une méthode extrêmement sensible, décrite par nous dans une communication antérieure¹⁰, l'activité des cholinestérases des globules rouges et du sérum en présence de différentes concentrations d'acétylcholine.

1° Sérum sanguin

Les expériences ont été effectuées sur le sérum sanguin de chien, sérum qui a été séparé des globules rouges par centrifugation.

Les concentrations des solutions d'acétylcholine utilisées variaient de 250 mg à 4 mg %. La quantité de sérum utilisée pour chaque expérience était de 0,2 cm³ pour 20 cm³ de solution d'acétylcholine. Chaque expérience a été précédée d'un essai à blanc. La conclusion qui découle de nos résultats corrobore celle de B. MENDEL et D. B. MUNDELL et de B. MENDEL et H. RUDNEY, à savoir que l'activité maximale de la cholinestérase du sérum de chien ne se manifeste qu'en présence d'un grand excès de substrat (minimum à 100 mg % d'acétylcholine). En dessous de cette concentration, l'activité cholinestérasique du sérum diminue pour aboutir à une activité très réduite à la concentration d'acétylcholine de 4 mg % (l'hydrolyse de l'acétylcholine en présence du sérum, qui était de 2,498 cm³ NaOH 0,02 N à la concentration de 250 mg % d'acétylcholine (6), tombe à 0,7275 cm³ NaOH 0,02 N à la concentration de 4 mg % (7)).

1 D. RICHTER et P. G. CROFT, Biochem. J. 36, 746 (1942).

2 B. MENDEL et D. B. MUNDELL, Biochem. J. 37, 64 (1943).

3 R. H. S. THOMPSON et V. P. WHITTAKER, Biochem. J. 38, 295 (1944).

4 G. H. ALLES et R. C. HAWES, J. biol. Chem. 131, 375 (1940).

5 D. GLICK, Nature 148, 662 (1941).

6 B. MENDEL et D. B. MUNDELL, loc. cit.

7 D. RICHTER et P. G. CROFT, loc. cit.

8 B. GLASSON, Schweiz. med. Wschr. 46, 1011 (1945).

9 B. MENDEL et H. RUDNEY, loc. cit.

10 A. L. DELAUNOIS et H. CASIER, Exper. 2, 66 (1946).

2° Globules rouges

Le sang prélevé fraîchement chez le chien est centrifugé, les globules rouges séparés du sérum sont lavés avec une solution isotonique de chlorure de sodium et centrifugés à nouveau; ils sont ensuite hémolysés par l'addition de leur volume d'eau bidistillée. De cette préparation on prélève 0,4 cm³, ce qui correspond à 0,2 cm³ de globules sanguins. Les concentrations des

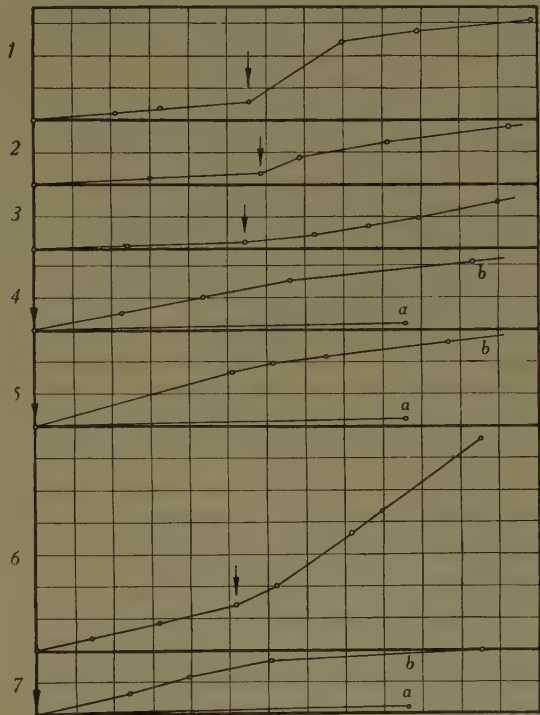


Fig. 1. Courbes de l'hydrolyse de l'acétylcholine à de différentes concentrations en présence de sérum et de globules rouges.

En abscisses: temps en 2 minutes.

En ordonnées: quantité de NaOH 0,01 N utilisée, exprimée en 0,2 cm³.

- 1 Courbe de l'hydrolyse de l'acétylcholine à la concentration de 200 mg % en présence de globules; de 0 à ↓: détermination à blanc; à partir de la ↓: addition de 0,2 cm³ de globules rouges.
- 2 Courbe de l'hydrolyse de l'acétylcholine à la concentration de 100 mg % en présence de globules rouges; de 0 à ↓: détermination à blanc; à partir de la ↓: addition de 0,2 cm³ de globules rouges.
- 3 Courbe de l'hydrolyse de l'acétylcholine à la concentration de 50 mg % en présence de globules rouges; de 0 à ↓: détermination à blanc; à partir de la ↓: addition de 0,2 cm³ de globules rouges.
- 4 et 5 Courbe de l'hydrolyse de l'acétylcholine à la concentration de 4 mg %. Courbe a: détermination à blanc. Courbe b: détermination en présence de 0,2 cm³ de globules rouges.
- 6 Courbe de l'hydrolyse de l'acétylcholine à la concentration de 250 mg%; de 0 à ↓: détermination à blanc; à partir de la ↓: addition de 0,2 cm³ de sérum sanguin.
- 7 Courbe de l'hydrolyse de l'acétylcholine à la concentration de 4 mg %. Courbe a: détermination à blanc. Courbe b: détermination en présence de 0,2 cm³ de sérum sanguin.

solutions d'acétylcholine utilisées comme substrat variaient de 200 mg à 4 mg %. Des résultats de nos expériences nous tirons les conclusions suivantes:

a) A la concentration de 200 à 150 mg % d'acétylcholine, la cholinestérase des globules montre une activité exceptionnellement grande, mais de très courte durée, les 3 à 5 premières minutes à partir du moment de la mise en contact avec la solution d'acétylcholine. En supposant que cette activité persiste pendant 20 minutes, elle

accuserait une augmentation d'une valeur de 2 à 3 fois celle trouvée normalement après 20 minutes pour le sérum sanguin (première phase). Cette grande activité cholinestérasique diminue généralement très brusquement à partir de la troisième à la cinquième minute, pour faire place à une activité très faible qui se poursuit ainsi pendant toute la durée de la détermination (deuxième phase, 1).

b) A la concentration de 100 mg % d'acétylcholine, la cholinestérase des globules manifeste encore, au début, une activité très intense, mais toutefois moins accusée et de plus courte durée (2 minutes) qu'en présence de substrat à 200 mg %. L'activité cholinestérasique de la deuxième phase est légèrement plus élevée que la moyenne des valeurs obtenues à de plus fortes concentrations de substrat (2).

c) A la concentration de 50 mg % d'acétylcholine, la première phase d'activité cholinestérasique fait défaut et l'hydrolyse de l'acétylcholine est uniforme pendant toute la durée de l'expérience. La valeur de la cholinestérase (20') est plus élevée que dans le cas précédent (3).

d) A la concentration de 3 à 4 mg % d'acétylcholine, (4 et 5), qui suivant B. MENDEL et D. B. MUNDELL¹ ainsi que B. MENDEL et H. RUDNEY² serait la concentration optimale pour l'activité de la cholinestérase spécifique des globules, nous avons observé à nouveau deux phases d'activité bien marquées. Au début de l'expérience, l'activité est à nouveau très prononcée, sans atteindre en moyenne celle observée aux fortes concentrations d'acétylcholine; la durée de la première phase est d'autre part plus longue. La deuxième phase est caractérisée par une activité cholinestérasique très faible. Quand nous comparons l'hydrolyse qui se poursuit pendant 20 minutes sous l'action de la cholinestérase du sérum à celle des globules (en additionnant les deux phases), nous remarquons qu'en moyenne les chiffres observés sont assez rapprochés. Mais si nous n'envisageons que la première phase, nous devons conclure à une plus forte activité cholinestérasique des globules, qui atteint 2 à 3 fois la valeur de celle du sérum, aux fortes concentrations (200 mg %) et deux fois la valeur de celle du sérum aux faibles concentrations d'acétylcholine (3 à 4 mg %).

De ces expériences sur les globules rouges nous pouvons conclure que l'hypothèse émise par B. MENDEL et D. B. MUNDELL et B. MENDEL et H. RUDNEY, à savoir qu'à la concentration de 3 mg % d'acétylcholine, l'activité cholinestérasique des globules rouges serait optimale, alors qu'elle serait minimale à de fortes concentrations, doit être partiellement rejetée.

Nos expériences démontrent, en effet, qu'à de fortes concentrations d'acétylcholine, l'activité de la cholinestérase des globules est très marquée au début, mais est inhibée après 3 à 5 minutes, tandis qu'aux concentrations de 4 mg % d'acétylcholine, elle est moins prononcée au début et n'est inhibée qu'après 10 minutes en moyenne. Nous ne pouvons donc pas conclure à une activité minimale de cette cholinestérase en présence d'une concentration de 200 mg % d'acétylcholine, même pas après 20 minutes d'hydrolyse, les valeurs de l'hydrolyse globale se rapprochent sensiblement de celles observées après 20 minutes à la concentration de 4 mg %.

L'activité cholinestérasique optimale des globules rouges se manifeste donc à deux concentrations, à savoir 200 mg % et 3 mg % d'acétylcholine, mais elle est globalement maximale aux fortes concentrations de 200 mg %.

¹ B. MENDEL et D. B. MUNDELL, loc. cit.

² B. MENDEL et H. RUDNEY, loc. cit.

L'inhibition très brusque de l'activité cholinestérasique des globules rouges après une première phase de forte activité, inhibition qu'on peut mettre en évidence aussi bien aux fortes concentrations qu'aux faibles, se manifeste à un moment où la choline, formée pendant la réaction atteint la même concentration dans les deux cas. L'effet inhibiteur de la choline *in vitro* sur la cholinestérase est connu (R. AMMON¹) et nous pouvons le confirmer. Pour vérifier si l'hydrolyse très active de l'acétylcholine aux fortes concentrations de substrat, observée pendant la première phase en présence des globules rouges était bien due à une réaction enzymatique, nous avons fait quelques essais avec la prostigmine. Les expériences effectuées *in vitro* nous permettent de conclure que l'activité hydrolytique des globules rouges très accusée pendant la première phase, est bien due à un ferment (la cholinestérase) puisque celle-ci est inhibée par la prostigmine. Nous avons d'autre part administré par voie intraveineuse, 0,5 mg de prostigmine à un chien de 11 kg. Nous avons prélevé un échantillon de sang, juste avant l'injection, et un second échantillon 5 minutes après l'injection de prostigmine. Les cholinestérases des globules et du sérum sont complètement inhibées par la prostigmine administrée chez l'animal.

H. CASIER et A. L. DELAUNOIS

Institut J. F. HEYMANS de Pharmacodynamie de l'Université de Gand, le 1^{er} mars 1946.

Summary

By means of a technic published in this journal (2, 66 [1946]), it has been observed that the activity of the pseudo-choline esterase of the serum is highest in presence of high concentrations of acetylcholine.

The true choline esterase of the red corpuscles has her optimal activity at concentrations of 200 mg % acetylcholine. This high activity of these choline esterase is only going on during 3 to 5 minutes; after this period an inhibition occurs. At lower substrate concentrations (50 mg % acetylcholine) the difference in activity in the first and second phase is becoming less pronounced and the curve of the choline esterase activity becomes a straight line. At the small substrate concentration (4 mg % acetylcholine) again a primary higher choline esterase activity has been observed.

Choline inhibits *in vitro* the activity of the choline esterase. Prostigmine inhibits also *in vivo* and *in vitro*, the choline esterase of serum and globules.

¹ R. AMMON, Ergebn. Enzymforsch. 9, 35 (1943).

Eine Produktdarstellung für das Deckungskapital

Die Differentialgleichung für den Barwert der während höchstens n Jahren kontinuierlich zahlbaren Leibrente «1»,

$$\frac{da_{x+t:\overline{n-t}|}}{dt} - (\delta + \mu_{x+t}) a_{x+t:\overline{n-t}|} + 1 = 0,$$

lässt sich nach Elimination der Zinsintensität δ bei gleichzeitiger Einführung der Intensität der Prämie $P_{x+t:\overline{n-t}|}$ schreiben als

$$\frac{da_{x+t:\overline{n-t}|}}{dt} - a_{x+t:\overline{n-t}|} [\mu_{x+t} - P_{x+t:\overline{n-t}|}] = 0.$$

Wird in diesem Ausdruck nach der Intensität der Sterblichkeit μ_{x+t} aufgelöst und in die Definitions-

gleichung für die t -jährige Überlebenswahrscheinlichkeit eingesetzt, so folgt für das Deckungskapital¹ der gemischten Versicherung «1»

$$\frac{l_{x+t}}{l_x} = \frac{1}{1-tV_{x:\overline{n}|}} e^{-\int_0^t P_{x+\lambda:\overline{n-\lambda}|} d\lambda} \quad (1)$$

In der diskontinuierlichen Betrachtungsweise besteht zu (1) eine absolute Parallele. Aus der Differenzengleichung des Deckungskapitals der gemischten Versicherung «1»,

$$\Delta_t V_{x:\overline{n}|} = i [{}_tV_{x:\overline{n}|} + P_{x:\overline{n}|}] + P_{x:\overline{n}|} - q_{x+t} [1 - {}_{t+1}V_{x:\overline{n}|}],$$

folgt bei Auflösung nach p_{x+t} und nach Einführung der Prämie $P_{x+t:\overline{n-t}|}$

$$p_{x+t} = \frac{1-tV_{x:\overline{n}|}}{1-{}_{t+1}V_{x:\overline{n}|}} [1 - (1+i)P_{x+t:\overline{n-t}|}]$$

und damit

$$\frac{l_{x+t}}{l_x} = \frac{1}{1-tV_{x:\overline{n}|}} \prod_{\lambda=0}^{t-1} [1 - (1+i)P_{x+\lambda:\overline{n-\lambda}|}]. \quad (2)$$

Gleichung (2) ist geeignet, das Deckungskapital zusammengesetzter Versicherungsformen — gemischte Versicherung auf verbundene Leben, Versicherung anomaler Risiken — näherungsweise durch das Deckungskapital einfacher Versicherungsformen — gemischte Versicherung auf ein Leben, Versicherung normaler Risiken — darzustellen. Ebenso läßt sich eine Näherungsformel für das Deckungskapital bei Variation des Zinsfußes angeben.

E. ZWINGGI

Versicherungstechnische Abteilung des mathematischen Seminars der Universität Basel, den 18. März 1946.

Summary

The author derives from the differential equation for the annuity and from the difference equation for the value of the policy several relations, which allow to represent approximately the value of composed forms of insurances by the value of simple forms of insurances; likewise, it is easy to render formally the influence of a variation of the rate of interest.

¹ Diese Gleichung kann man auch unmittelbar aus der Differentialgleichung für das Deckungskapital erhalten; vgl. E. ZWINGGI: Ein Multiplikationssatz für das Deckungskapital. Mitt. der Vereinigung schweiz. Versicherungsmathematiker, 45, 375—383 (1945).

Crystal Structure of Barium Titanium Oxide at different Temperatures

Barium titanium oxide (barium titanate) has a structure of the well-known perovskite type. It has however been shown recently (MEGAW¹ 1945, ROOKSBY² 1945) that it is not strictly cubic, but tetragonal. Its unit cell is derived from the ideal cubic by a small change of dimensions without change of atomic parameters. It has a transition temperature about 120° C, above which it becomes cubic with the ideal perovskite structure.

The occurrence of the tetragonal structure is puzzling and difficult to explain on existing evidence. The ideal cubic structure would require anomalous ionic "radii" for one or other of the cations (MEGAW³ 1946) and

hence some modification is to be expected; but the tetragonal modification actually assumed does nothing to remedy the anomaly. Moreover, the retention of the small cell implies that the tetragonal symmetry is inherent in the individual coordination polyhedra surrounding the cations, and is not merely a consequence of their relative arrangement.

The only possible explanation seems to be the existence of a set of bonds of tetragonal symmetry in the lattice, superimposed on the mainly ionic forces. For the origin of these bonds only tentative suggestions can be put forward, though it seems likely that they are facilitated by the abnormally large volume available to the Ti ion. They may be covalent Ti—O bonds of the kind dealt with by PAULING and HUGGINS¹ (1934), or perhaps Ti—Ti bonds of the sort discussed by KLEMM² (1939); there is not sufficient experimental evidence to be clear on this point. However, the existence of the bonds, as apart from their nature, is a direct deduction from the structure.

The changes in the structure with temperature have been investigated experimentally. Powder photographs were taken in a 19 cm high-temperature camera at intervals of a few degrees over a range including the transition point; and some rough experiments were also made at low temperatures, approximately —78° C and —183° C. Measurements of the high-temperature photographs, using a modified Bradley-Jay extrapolation, gave the cell dimensions, axial ratio, and linear thermal expansions along and perpendicular to the tetrad axis; from the low-temperature photographs, rough estimates of the axial ratio could be made.

The unit cell retains its identity throughout the transition. The axial lengths vary continuously with temperature, though not linearly, the variation becoming more rapid near the transition point. While the linear expansion coefficients along and perpendicular to the axis are large and of opposite sign and vary with temperature, the volume expansion coefficient is small, positive, and constant within the accuracy of measurement. There is no discontinuous change either of linear spacing or of volume detectable at the transition point, but there is a sharp discontinuity in the linear expansion coefficients and probably (though not certainly) in the volume expansion coefficient, whose value for the cubic structure is approximately three times what it is for the tetragonal.

Coexistence of cubic and tetragonal structures, in proportions depending on the temperature, occurs over a range of some degrees near the transition point. This may be effected by local stresses which facilitate or hinder, according to their direction, the change between two structures whose energy difference is very small in this range. There is a close resemblance here to what happens in ammonium chloride (DINICHERT³ 1944).

Below room temperature, there is a decrease of axial ratio, suggesting that the structure may have a second transition point somewhere below —183° C and become cubic again. The change is likely to be of the same general nature as that at the upper transition point. The occurrence of a double transition of a similar kind is met with in Rochelle salt (UBBELOHDE and WOODWARD⁴ 1945).

All these features suggest a typical λ -point change. The specific heat has not been determined, but the

¹ L. PAULING and M. L. HUGGINS, Z. Krist. 87, 205 (1934).

² W. KLEMM, Z. Elektrochem. 45, 583 (1939).

³ P. DINICHERT, Helv. phys. acta 17, 389 (1944).

⁴ A. R. UBBELOHDE and I. WOODWARD, Nature 155, 170 (1945).

¹ H. D. MEGAW, Nature 155, 484 (1945).

² H. P. ROOKSBY, Nature 155, 484 (1945).

³ H. D. MEGAW, Proc. phys. Soc. (1946).

thermal expansion curve has the characteristic λ -shape. It is interesting to notice that here, as in the α - β -transition in quartz, the λ -point phenomena cannot possibly be attributed to the setting in of rotation in any molecules, ions, or groups. What the actual mechanism may be still remains an open question.

It is probable that the two transitions are associated with changes in the bond system. At low temperatures the bonds may have an octahedral formation, and they would then require in the structure as a whole the same cubic symmetry as do the ionic forces on which they are superimposed. With increasing temperature this bond system breaks down, but it does so in two stages, with the intermediate formation of a square set of bonds which has tetragonal symmetry. The final breakdown of the tetragonal bonds gives rise to the transition at 120° C: above this, the purely ionic forces result in a cubic structure.

There are certain anomalies in the intensities of the X-ray lines near the transition point which it is possible to explain in a qualitative way by means of this hypothesis.

It is hoped to publish a fuller account of this work shortly.

I should like to express my thanks to Dr. D. F. RUSHMAN in connection with whose work this investigation was undertaken, and I am greatly indebted to Sir LAWRENCE BRAGG for permission to use the high-temperature camera in the Crystallographic Laboratory, Cambridge, for a part of the work.

Finally I wish to thank Mr. VAN MOLL and the Directors of Philips Lamps Ltd. for permission to publish this paper.

H. D. MEGAW

Material Research Laboratory, Philips Lamps Ltd., Mitcham Junction, Surrey, March 25, 1946.

Résumé

L'auteur a étudié aux rayons X la transition du titanate de barium autour de 120° C. Dans un intervalle de quelques degrés, il y a coexistence des deux formes cristallines (tétraogonale et cubique). Il semble probable qu'il y a une nouvelle transition près de -183° C. Il est intéressant de noter que ces points λ ne peuvent pas être attribués à une mise en rotation de molécules.

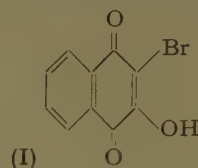
Etude du métabolisme d'une substance affectant la coagulation sanguine par la méthode des indicateurs radioactifs¹

Malgré de nombreuses recherches, le problème du mécanisme de l'action des vitamines K et des substances «hémorragiques» (méthylène-bis-oxycoumarine) sur la coagulation du sang n'a pu encore être éclairci.

On admet, en général, que les substances douées de ces activités agissent sur la sécrétion de la prothrombine par l'organisme, mais ni le lieu ni les particularités de la fixation de ces corps n'ont encore pu être précisés. Dans l'état actuel de nos connaissances, on peut assigner aux vitamines K et à leurs antagonistes des voies de transport et des lieux de fixation analogues, et il suffit d'acquiescer des éclaircissements sur le sort des uns pour projeter également quelque lumière sur celui des autres.

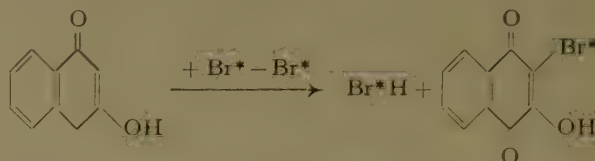
¹ Voir P. et R. DAUDEL, M. BERGER, NG. PH. BUU-HOI et A. LACASSAGNE, *Exper.* 2, 70 (1946).

Une substance «hémorragique» très simple est la 2-bromo-3-hydroxy-1:4-naphtoquinone (I), et on peut



aisément la «marquer» en la préparant à l'aide de radiobrome. Nous avons pu ainsi suivre son destin dans l'organisme.

Le corps (I) est préparé par action du radiobrome sur la 3-hydroxynaphtoquinone à l'ébullition et en dissolution dans l'acide acétique:



Le radiobrome est obtenu comme d'ordinaire (I) par irradiation de bromure d'éthyle à l'aide des neutrons lents fournis par le cyclotron du laboratoire de M. le Prof. JOLIOT-CURIE. Le produit marqué est injecté sous forme de solution huileuse par voie sous-cutanée à des souris mâles, à la dose de 5 mg par animal. Ces souris sont sacrifiées par décapitation, 20 minutes, 12 heures, 17 heures et 40 heures après l'injection¹.

La radioactivité des préparations obtenus et la courte période du brome ne nous ont pas permis d'aller plus loin. Les organes sont examinés au compteur de Geiger-Müller selon la technique classique. Nous avons mesuré séparément l'activité du plasma et des globules en lavant soigneusement le culot de centrifugation avec du

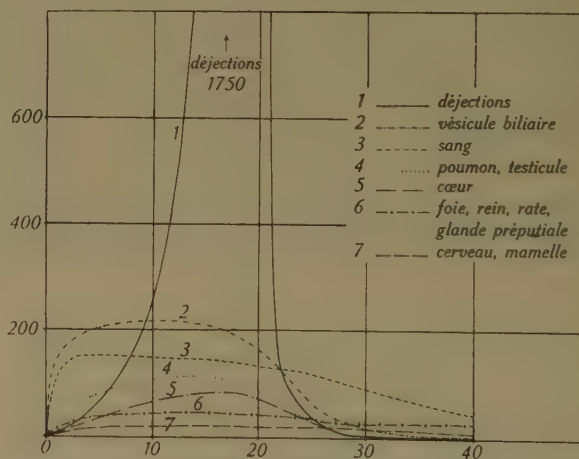


Fig. 1. Variation de la concentration dans divers organes du corps (I) (exprimés en γ par g d'organe) en fonction du temps (en heures).

sérum physiologique. Les mesures faites sur 2 lots différents d'animaux nous ont donné des chiffres tout à fait comparables.

Les résultats sont résumés par les figures 1, 2 et 3 sur lesquelles les abscisses sont exprimés en heures et les ordonnées en γ (0,001 mg) du corps (I) par gramme d'organe.

¹ Au sujet des antivitaminas K, consulter les travaux de P. MEUNIER et al., *Bull. Soc. Chim. biol.* 24, 371 (1922); 25, 384 (1943); etc.

1° Le fait qui nous a le plus frappé est la rapidité de diffusion de ce corps dans le sang. La courbe de la fig. 1 représentant la teneur du sang total est presque tangente à l'origine à l'axe des ordonnées, elle atteint au bout de 3 heures un palier et commence à décroître lentement à partir de la 16me heure.

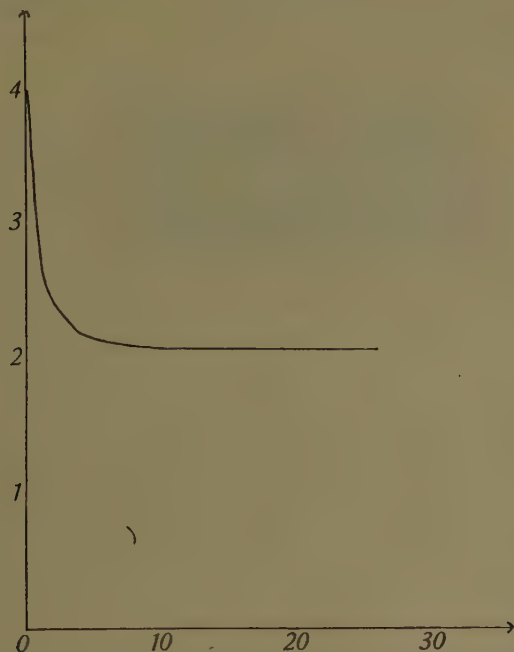


Fig. 2. Variation du rapport des concentrations du corps (I) dans le plasma et dans les globules en fonction du temps (exprimé en heures).

Ayant injecté lentement à des souris 50 mg de (I) et sacrifiant les animaux dès la fin de l'injection, soit 2 minutes après son début, nous avons constaté que le sang contenait déjà une activité très notable.

2° La substance (I) est surtout présente dans le plasma, mais pénètre aussi dans les globules d'une façon assez rapide; 2 minutes après l'injection, le rapport des activités plasma/globules est de 4:1. Il diminue ensuite pour se maintenir au voisinage de 2 jusqu'à la fin de l'expérience (fig. 2 et 3).

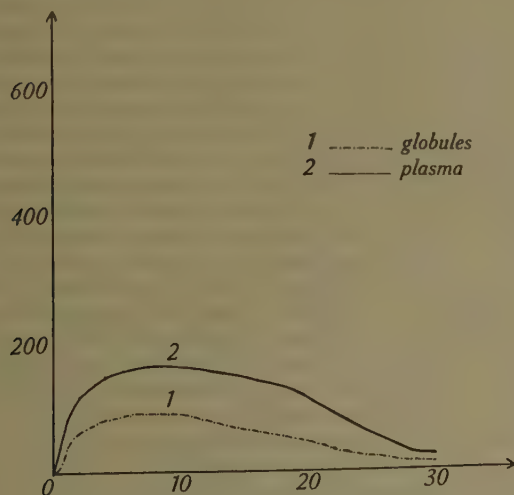


Fig. 3. Variation des concentrations du corps (I) dans le plasma et dans les globules en fonction du temps (abscisses: heures; ordonnées: γ par g de tissus).

3° L'excrétion par la bile est précoce et importante. Pendant les 22 premières heures, la concentration de la bile en hydroxynaphtoquinone bromée est supérieure à celle du sang; elle diminue ensuite et l'élimination se fait alors surtout par l'urine.

4° L'excrétion par les fèces est considérable, elle suit dans une certaine mesure l'excrétion par la bile, mais atteint des chiffres bien plus élevés.

5° Enfin, un dernier résultat significatif est que le foie n'est pas un organe de fixation privilégié car, la courbe du foie est confondue avec celle d'organes variés: rate, rein, glandes préputiales, et les taux de (I) y sont demeurés constamment faibles.

On supposait couramment que les substances vitaminiques K ou leurs antagonistes interviennent au niveau du foie dans la synthèse de la prothrombine. Nos résultats n'apportent pas de confirmation à cette hypothèse, puisqu'il semble que le tissu hépatique ne possède aucun pouvoir de fixation élective pour un corps tel que (I).

M. BERGER, NG. PH. BUU-HOÏ,
P. et R. DAUDEL, et S. MAY

Ecole Polytechnique, Institut du Radium et Collège de France, Paris, le 26 mars 1946.

Summary

Radioactive 2-bromo-3-hydroxy-1:4-naphtoquinone has been used for the exploration of the metabolism of substances which influence the course of blood-clotting. It has been found that this substance diffuses very rapidly into the blood, and that the liver is not characterized by any elective fixation-power.

Die Sofortwirkung des Thyroxins und ihre klinische Bedeutung

Die Analyse der Stoffwechselwirkung des Thyroxins¹ führte unter anderem zu folgenden Ergebnissen:

1. Angriffspunkt des Thyroxins sind die Organzellen, in welchen nicht unmittelbar die Oxydationen, sondern die Spaltungen, und zwar jene der Eiweißstoffe beschleunigt werden und erst die Spaltprodukte sekundär zur Steigerung der Verbrennungen führen.

2. Dementsprechend wirkt Thyroxin bei reichlicher Sauerstoffversorgung weder in der WARBURGSchen Anordnung noch an isoliert durchströmten Organen, denn durch die Verbrennungen werden bekanntlich die Gärungen — das eigentliche Wirkungssubstrat des Thyroxins — unterdrückt (Pasteur-Reaktion²).

3. Wird durch Schädigung der Zellen oder durch das spezifische Gift der Pasteur-Reaktion, Äthylkarbylamin³, diese Reaktion so gelähmt, daß neben Oxydationen auch Gärungsvorgänge ungestört stattfinden, so bewirkt Thyroxin auch bei guter Sauerstoffversorgung (also auch im Warburg-Versuch) Beschleunigung der Verbrennungen (G. MANSFELD⁴).

4. Mit der Unfähigkeit des Thyroxins, unmittelbar die Oxydationen zu beschleunigen, hängt auch die bekannte Tatsache zusammen, daß Thyroxin erst nach einer Latenz von 24 Stunden die Verbrennungen im Warmblüterorganismus steigert. Vom Blut aus gelangt nämlich das Thyroxin immer nur an die Oberfläche der

¹ Vgl. G. MANSFELD, Die Hormone der Schilddrüse und ihre Wirkungen, Basel 1943 (Benno Schwabe & Co.).

² PASTEUR, Bull. soc. Chim. biol. Paris 79 (1861).

³ SHIGERU TODA, Bioch. Z. 172, 17 (1926).

⁴ G. MANSFELD, Klin. Wschr., 884 (1935).

Zellen, also dorthin, wo die Oxydationen stattfinden (FR. MIESCHER¹, O. WARBURG²).

5. Es ließ sich zeigen, daß das Thyroxin vom Blut aus zunächst in das Zentralnervensystem — wahrscheinlich in das Zwischenhirn — eindringt (SCHITTENHELM und EISLER³) und von dort aus auf dem Wege der peripheren Nerven in das Innere der Zelle gelangt, wo es im sauerstoffarmen Zellbereich Gelegenheit hat, die Gärungsvorgänge zu katalysieren. Diese Nervenwanderung des Thyroxins ließ sich nicht nur unmittelbar am Froschischiaadicus nachweisen (MANSFELD und HORVÁTH⁴, JANCsó und NOVÁK⁵), sondern auch dadurch, daß intravenös injiziertes Thyroxin schon nach 16 Stunden in der Parotis, aber erst nach 24 Stunden in der Leber und nach 46 Stunden im Hoden die Verbrennungen steigert.

In Kenntnis dieser Tatsachen mußte gefragt werden, ob nicht auch am ganzen Tier das Thyroxin vom Blut aus, also ohne Latenzzeit, seine Wirkung entfaltet, falls die Orgazellen durch irgendeine Noxe geschädigt sind. Dies zu prüfen schien auch deshalb wichtig, weil man bei einer ganzen Reihe von Krankheiten — so bei Anämien, inkompenzierten Herzleiden, Tumoren usw. — eine starke Beschleunigung der Verbrennungen und dementsprechende Abmagerung, ja Kachexie beobachtet, welche ungeklärt ist, aber möglicherweise von dem im Blut zirkulierenden Thyroxin bewirkt wird, welches bei Schädigung der Zellen unmittelbar und ungehemmt an der Zelloberfläche seine Wirkung entfalten mag.

Zur Prüfung dieser Frage hatten wir weiße Ratten teils durch Blutentnahme, teils mittels Phenylhydrazin anämisiert und fortlaufend im Stoffwechselapparat den zeitlichen Verlauf der Thyroxinwirkung geprüft.

Es zeigte sich, daß sobald man die Zahl der Erythrozyten auf etwa die Hälfte — also an der Ratte auf 4–4½ Millionen — reduziert, Thyroxin schon ½–1 Stunde nach seiner Eingabe zu einer mächtigen Beschleunigung der Verbrennungen führt, die bis zu 50 % betragen kann, was man am Normaltier niemals vor Ablauf von 24 Stunden beobachtet. Daß es sich in der Tat um eine durch mangelhafte O₂-Versorgung bewirkte Zellschädigung handelt, zeigte die weitere interessante Tatsache, daß ihrer Schilddrüse beraubte Ratten bei dem erwähnten Grad von Anämie das Phänomen der Sofortwirkung des Thyroxins nicht zeigen, da ein Verlust von 50 % der Sauerstoffüberträger bei ihrem geringeren O₂-Bedürfnis und ihrer geringeren Empfindlichkeit gegenüber O₂-Mangel (STREULI⁶, DURAN⁷) noch keine Zellschädigung bedeutet. Entnimmt man aber diesen schilddrüsenlosen Tieren soviel Blut, daß die Erythrozytenzahl sich auf 2½–3 Millionen vermindert, so sehen wir die gleiche latenzlose Thyroxinwirkung wie am Normaltier.

Von klinischer Seite wurde empfohlen, bei dem schwer kachektischen Zustand Herzkranker durch Verkleinerung der Schilddrüse den Zustand zu bessern. Es ist nicht unwahrscheinlich, daß bei allgemeiner Zellschädigung beobachtete Abmagerung, die mit gesteigerten Verbrennungen einhergeht, Arzneimittel, welche entweder eine Minderproduktion von Thyroxin bewirken,

wie das Thiourazil (HUGHES und ASTWOOD¹, GASCHÉ²), oder die die Stoffwechselwirkung des Thyroxins antagonisieren, wie die Thermothyrene (MANSFELD³), eine günstige Wendung des kachektischen Zustandes bewirken könnten. Die ausführliche Mitteilung der Versuche erfolgt in den «Hungarica acta physiologica».

G. MANSFELD

Institut für exp. Pathologie und Pharmakologie der Universität Pécs (Ungarn), den 27. März 1946.

Summary

Former investigations have shown, that Thyroxine does not accelerate directly oxidations but the fermentations and that combustions are increased by the breakdown products only. That is why Thyroxine cannot act from the blood, for on the surface of the cells fermentations are stopped by the oxidations because of the Pasteur reaction. Therefore Thyroxine must reach the O₂-poor interior of cells by means of the peripheral nerves. If it is so then in case of the damage of the cells—which is followed as known by the paralysis of the Pasteur reaction—Thyroxine must act directly from the blood without any latency, for then fermentations are no longer stopped at the surface of the cells. The experiments have shown indeed, that if you produce by anemia on white rats a lack of oxygen, Thyroxine increases the oxidations up to 50 % already in about 30 minutes which in the case of normal animals cannot be expected before 24 hours. It is probable that in the case of the general damage of cells (serious anemia, uncompensated heart defects, tumors) the noticeable loss in weight and cachexia are conditioned by that Thyroxine which circulates in the blood-stream and they may be cured by remedies such as Thiouracil or Thermothyrene.

¹ A. M. HUGHES und E. B. ASTWOOD, *Endocrinology* 34, 138 (1944).

² PAUL GASCHÉ, *Exper.* 2, 24 (1946).

³ G. MANSFELD, *Schweiz. med. Wschr.*, 72, 1267 (1942).

Visible Hot Spots on Sliding Surfaces

It has been shown elsewhere¹ that the local temperature at the surface of sliding metals may reach a high value. The temperature may be measured by using the surfaces themselves as a thermometer: that is by placing two different metals in contact so that they form a thermo-couple and measuring the electromotive force generated on sliding. As would be expected, the temperatures reached depend upon the load, speed and thermal conductivity of the metals, but even under comparatively gentle conditions of sliding the temperatures may be high. With the lower melting metals the temperature readily reaches the melting point and does not rise above this. With higher melting metals temperatures of the order of 1000° C are attained. These temperatures are confined to the surface layer and the mass of the metal appears to be cool. Also the temperature fluctuates very violently during sliding. Even if the surfaces are flooded with water or other liquids the temperature is still high. Some recent results obtained with constantan sliding on a flooded steel surface are shown in Figure 1. These measurements were made by Mr. G. K. TUDOR using electrical apparatus developed and

¹ FR. MIESCHER, *Die histochem. u. physiol. Arb.*, Bd. 1, S. 95, F.C.V. Vogel, Leipzig 1897.

² O. WARBURG, *Bioch. Z.* 119, 134 (1921).

³ SCHITTENHELM und EISLER, *Klin. Wschr.*, 1935 (1927).

⁴ G. MANSFELD und HORVÁTH, *Pfl. Arch.* 235, 520 (1935).

⁵ M. JANCsó und E. NOVÁK, *Orvosi Hetilap*, S. 858 (1935).

⁶ STREULI, *Bioch. Z.* 66 (1918).

⁷ DURAN, *Bioch. Z.* 106, 254 (1920).

¹ BOWDEN und RIDLER, *Proc. Roy. Soc., London*, A 154, 640 (1936).

constructed by Mr. A. E. FERGUSON and R. W. MUNCEY. The magnitude of the temperature rise and the rapid fluctuations in it are apparent.

Visual observation of hot spots. Since the temperature depends upon the thermal conductivity we should expect that these high temperatures would be reached much more readily on non-conducting solids such as glass and quartz and other non-metallic solids. Unfortunately the thermo-couple method cannot be used with these

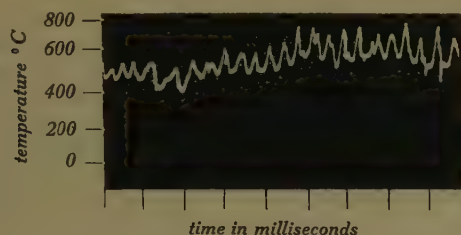


Fig. 1. Surface temperature, constantan slider on flooded steel surface. Load 3.7 kg/msec speed of sliding 600 cm/sec.

solids, but it is possible to show the existence of these hot spots by visual means. If polished surfaces of glass or quartz are used and the apparatus so arranged that a clear image of the rubbing surfaces can be seen, it is found that, when sliding starts, a number of tiny stars of light appear at the interface between the rubbing surfaces. The points of light are reddish in colour at low speeds and become whiter and brighter as the speed or the load is increased. It is clear that they correspond to small hot spots on the surface and their position and distribution over the surface change from instant to instant as the high points in intimate contact move or wear away and new points come into contact. The method is not quantitative, but by making one of the surfaces of metal, and using metals or metallic alloys of different melting point, it is possible to fix approximately the temperature at which hot spots first become visible. Experiment showed that when metals or alloys melting below 520° C were slid on glass or quartz no hot spots could be seen even at the highest speeds and loads. With a gold aluminium alloy melting at 570° C, however, and with all metals melting above this the hot spots were readily seen. This would fix the temperature at which the hot spots first became visible to the eye, at between 520–570° C¹.

Thermal conductivity k and the incidence of hot spots. A series of experiments was carried out with metals of different thermal conductivity sliding on a glass disc. The sliding speed was kept constant and the load varied until hot spots first became visible. At the same time the coefficient of friction was measured so that the frictional force necessary to give hot spots (at any given speed) could be determined. The results obtained for sliders of constantan ($k = 0.05$) steel ($k = 0.10$), nickel ($k = 0.16$) and tungsten ($k = 0.35$) are shown in Figure 2. It will be seen that hot spots occur more readily the lower the thermal conductivity of the slider. For example, at a surface speed of 110 cm/sec a tungsten slider on glass gives visible hot spots when the frictional force is 2600 g/msec, while with the constantan slider hot spots can be seen when the frictional force is only 350 g/msec.

If the surfaces are flooded with a liquid (e.g. with a mixture of glycerine and water) the hot spots still occur

and the results for metals of varying thermal conductivity are similar to those given in Figure 2. The main difference is that all the curves are shifted upwards and a higher frictional force (six to seven times as great) is necessary to produce hot spots when the surfaces are flooded. This difference is considerable, but it is clear that the presence of the liquid film is not able to prevent the occurrence of high local temperatures.

Photographic recording of hot spots. Although the occurrence of a transient hot spot is readily observable, the intensity is usually too low to affect a photographic plate. If, however, the slider is run over the same track a number of times the cumulative effect is enough to produce a record. A sensitive photographic plate (Super XX) was held in a frame mounted on the turn table. A glass disc was clamped over it and the metal slider rested on top of this glass disc. A given load was applied, the turn table was rotated at constant speed, and the slider allowed to run for two minutes on the same track. It was then moved in, about a centimeter, towards the centre of the disc and again ran for two minutes. The process was repeated and in this way a series of concentric tracks was obtained of decreasing radii and therefore of decreasing sliding speeds. On developing the photographic plate a number of concentric dark rings appeared (see Figure 3). The innermost visible ring on the plate gave the lowest sliding speed at which the hot spots were recorded. The results obtained with this technique were very similar to those obtained by visual observation of the hot spots. The effect of thermal

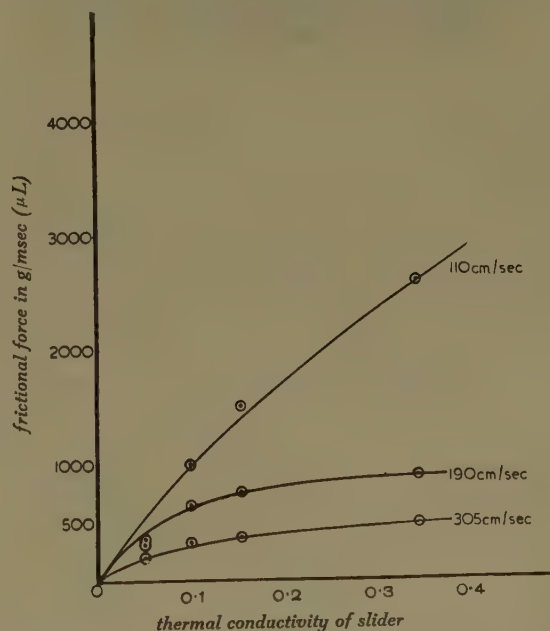


Fig. 2. Frictional force (μL) in g/msec necessary to give visible hot spots with sliders of constantan ($k = 0.05$), steel ($k = 0.10$), nickel ($k = 0.16$) and tungsten ($k = 0.35$).

conductivity was the same (the curves obtained closely resembled those given in Figure 2) and the actual values of the minimum loads and speeds necessary to give detectable hot spots were very similar.

For any given combination of surfaces, the incidence of hot spots is determined primarily by the rate of liberation of frictional heat, i.e., by the product μLs where μ is the coefficient of friction, L the load between the surfaces, and s the speed of sliding. It is not greatly

¹ The possibility that the points of light are due to some form of triboluminescence other than temperature must be considered, but the evidence is against this.

influenced by the size and shape of the slider. If a large flat slider is used the conditions of load and speed necessary are much the same as for a small curved one. The main difference is that with large flat surfaces the hot spots may be thinly distributed over a wide area instead of being concentrated into a smaller one. This is in harmony with the view¹ that contact between the solids occurs only locally at the summit of the surface irregularities so that the real area of contact is very small and bears little relation to the apparent area of the surfaces. It means that even with light loads the pressure at the points of real contact is high and it is just at these points that the rubbing and the liberation of frictional heat occurs. It is, of course, common know-



Fig. 3. Photographic hot spot trace of steel slider on glass. Load 1.2 kg/msec. Speed of sliding at innermost visible track 70 cm/sec.

ledge that if surfaces are rubbed hard enough they get hot, but a point brought out by these experiments is that the loads and speeds necessary to give detectable hot spots are very low. For example, with constant sliding on glass with a load of about 1 kg/m visible hot spots (temp. 520–570° C) can be seen when the sliding speed is as low as one or two feet per second. If the upper slider of metal is replaced by a poor conductor such as quartz ($k = 0.0035$), the hot spots appear even more readily.

Experiment has shown that these local hot spots are important in a number of physical processes, such as the polishing and surface flow of solids², the seizure of metals, the “frictional welding” of plastics and other materials. They also play an important part in the chemical decomposition which accompanies the rubbing of some solids and in the initiation of chemical reactions which are brought about by friction and by impact. An interesting example of this is the initiation of some explosives by friction. Experiments with nitro-glycerine, for example, rubbed between metal surfaces show that the load and speed necessary to cause initiation is determined primarily by the thermal conductivity of the sliding metals. With a poor thermal conductor, such as constantan, initiation occurs more readily than with a good conductor such as tungsten. It is also found that, unless the melting point of the metals exceeds ca. 480° C, explosion of the nitro-glycerine does not occur even at very high loads and speeds. The initiation is

apparently brought about by local hot spots on the surface of the rubbing solids.

F. P. BOWDEN and M. A. STONE

Tribophysics Section, Council for Scientific and Industrial Research, University of Melbourne, and
Research Group on the Physics and Chemistry of Rubbing Solids, Department of Physical Chemistry, University of Cambridge, March 28, 1946.

Zusammenfassung

In der Berührungsfläche einer an verschiedenen Metallen geriebenen polierten Glas- oder Quarzplatte werden helle, punktförmige Lichtblitze schon bei verhältnismäßig schwachen Reibungseffekten beobachtet. Die lokale Temperatur muß mindestens 550° C betragen. Die Beobachtung deutet auf kleinste Kontaktflächen und ist von Bedeutung für die Kenntnis der Reibungsvorgänge.

Sulfamidés et acides nucléiques

L'action bactériostatique d'un sulfamidé est généralement expliquée à l'aide de la théorie du déplacement de FIELDS, qui se justifie lorsque le sulfamidé et la vitamine déplacée présentent une similitude de constitution. Un certain nombre de faits ne cadrent pas avec cette conception.

Partant de la constatation que le sulfamidé détermine une stase, mettant l'organisme dans l'impossibilité de se multiplier, nous avons admis que des constituants essentiels du cytoplasme et du noyau devaient être atteints. En premier lieu, nous avons pensé aux acides nucléiques. Si tel est le cas, les acides nucléiques doivent pouvoir fonctionner comme antisulfamides, ce qui a été démontré chez *Eremothecium Ashbyii*. Cet effet n'est pas dû au nucléotide, mais uniquement aux purines qu'ils contiennent, avant tout à l'adénine. L'effet antisulfamide de cette dernière représente environ le $\frac{1}{10}$ de celui de l'acide p-aminobenzoïque (PAB), mais peut, dans certains cas, lui être égal¹.

Une préparation d'acide thymonucléique pur (poids moléculaire 500 000 à 1 000 000), due à l'obligeance du Professeur R. SIGNER² (Berne) est également active. En présence de 2 mg de cibazol pour 25 cm³ de milieu, 100 γ d'adénine ou 1 mg d'acide thymonucléique restituent une croissance normale (voir figure). Seule une fraction de la macromolécule d'acide thymonucléique, correspondant aux purines, est active.

Un second microorganisme (*Saccharomyces*, souche n° 1) nous permet de confirmer nos premières observations (voir tableau 1).

Tableau 1

adénine	0	0,1	0,5	1	5	10	50 γ
milieu seul	50	53	52	52	52	53	53
milieu + 2 mg cibazol . .	4	5	6	14	16	19	42
milieu + 5 mg cibazol ..	tr.	tr.	4	4	9	17	14

¹ Ces faits ont été exposés le 27 janvier 1946 à l'assemblée de la Société suisse des Physiologistes et des Pharmacologues (Lausanne). Voir W. H. SCHOPFER et M. GUILLOUD, *Helv. physiol. acta*, 4, C 24 (1946).

² R. SIGNER, T. CASPERSSON und E. HAMMARSTEN, *Nature* 122 (1938).

¹ BOWDEN and TABOR, *Proc. Roy. Soc., London*, A. 169, 391 (1939).
² BOWDEN and HUGHES, *Proc. Roy. Soc., London*, A. 160, 575 (1937).

acide PAB	0	0,5	1	5	10	50	100 γ
milieu seul	50	51	51	51	51	51	52
milieu + 2 mg cibazol . . .	4	8	20	48	52	52	52
milieu + 5 mg cibazol . . .	tr.	tr.	tr.	3	8	53	55

Milieu de base (glucose, asparagine, sulfate d'ammonium, sels minéraux), catalyseurs métalliques, vitamines (*d*, *l*- β -biotine, aneurine, méso-inositol, β -alanine, adermine, acide pantothénique).

Cultures à 29° pendant 48 h. 25 cm³ de milieu. Mesure du développement avec un néphélomètre à cellule photoélectrique. Les chiffres indiquent le % de lumière absorbée. tr. = traces, non mesurables.

En présence de 2 mg de cibazol, avec des cultures de 2 jours, une dose un peu supérieure à 50 γ d'adénine et 10 γ d'acide PAB exercent la même action antisulfamide.

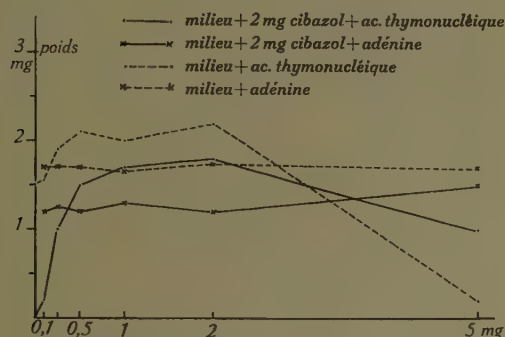


Fig. 1. Action antisulfamide de l'adénine et de l'acide thymonucléique pour *Eremothecium Ashbyii*. Milieu de base (glucose, glycolcolle, sels minéraux), filtrat de peptone traitée par la norite, vitamines (*d*, *l*- β -biotine, aneurine, méso-inositol). Cultures de 6 jours à 29° C. Sur l'abscisse, doses d'adénine et d'acide thymonucléique pour 25 cm³. Sur l'ordonnée, poids des récoltes en mg.

Comme les acides nucléiques sont contenus dans des constituants cellulaires dans lesquels il est possible de les décèler par des réactions caractéristiques, nous avons recherché si, à l'échelle cytologique, un effet du sulfamidé pouvait être observé. La méthode à la ribonucléase de BRACHET¹ et surtout la variante de JEENER et BRACHET² nous en donnent la possibilité. L'acide ribonucléique (acide nucléique de la levure), diffus dans le cytoplasme ou constituant de granules, ainsi que l'acide thymonucléique sont colorables par le bleu de toluidine. Après action de la ribonucléase du pancréas la colorabilité du cytoplasme et des granules a disparu, le ferment ayant attaqué l'acide ribonucléique, mais pas l'acide thymonucléique, ce qui conserve aux noyaux leur colorabilité. On peut ainsi s'assurer si des acides ribonucléiques sont présents dans les cellules et comparer les levures qui se sont développées dans des conditions différentes.

Toutes les cultures dont les résultats sont inscrits au tableau ci-dessus sont analysées. Nous ne retenons ici que les données fournies par les contrôles (cibazol 0) et par les cultures avec 2 mg de sulfamidé.

Fait singulier, les frottis provenant de cellules ayant subi l'action du cibazol gardent à peu près intacte leur colorabilité cytoplasmique. A première vue, il n'y a pas

de différences d'avec les contrôles. Elles apparaissent cependant lorsque nous soumettons les deux catégories de frottis à l'action d'un ferment dilué, peu actif, à 38° C, ce qui permet de suivre sans peine les étapes de l'action enzymatique. Dans ces conditions, il faut plus de 4 h. pour que les frottis-contrôles perdent leur colorabilité cytoplasmique, mais, après 1 h. déjà, cette dernière a complètement disparu chez les frottis-cibazol. On peut donner de ces faits les explications suivantes:

1° Le sulfamidé empêche simplement la coloration. Un examen approfondi de cette hypothèse ne permet pas de la retenir.

2° Le sulfamidé, aux doses présentes dans les cellules, catalyse l'action du ferment.

3° Le substrat (acide ribonucléique) subit sous l'action du sulfamidé une modification telle qu'en gardant sa colorabilité, il devient plus attaquant par le ferment.

Nous retenons cette troisième explication comme hypothèse de travail sans que la deuxième soit exclue. Si elle se justifie, il faut s'attendre à ce que le substrat réagisse *in vivo* avec le sulfamidé. Si les faits mis en évidence se laissent généraliser, le mécanisme d'action du sulfamidé devra être envisagé à un nouveau point de vue. On sait d'après BICHOWSKY¹ que le nucléate de sodium est antagoniste de la stilbamidine et de la pentamidine (*E. coli*). WOOLLEY² trouve que l'adénine est antagoniste du benzimidazol. Dans ce cas, étant donné la similitude de structure entre l'inhibiteur et l'antagoniste, la théorie du déplacement peut être invoquée. Ces données sont sans rapport avec notre problème. En ce qui concerne l'acide PAB, la théorie du déplacement se justifie certainement. Ce dernier n'est probablement pas la cause primaire de la bactériostase. Il n'est pas impossible que l'acide PAB actif intervienne dans une étape de la biosynthèse des purines ou dans leur fonctionnement. Le déplacement de l'acide PAB déterminerait alors dans ce dernier une perturbation affectant entre autre les acides nucléiques et constituant l'un des facteurs de la bactériostase. Il faut rappeler ici que chez *Clostridium acetobutylicum* l'acide PAB, facteur de croissance indispensable, peut être remplacé par des purines à doses élevées³. Les recherches sont continuées dans cette direction et étendues aux plantes supérieures.

W. H. SCHOPFER

Institut botanique de l'Université de Berne, le 29 mars 1946.

Nous remercions les Etablissements F. Hoffmann-La Roche & Co. et Ciba (Bâle) pour les produits qu'ils nous ont fait aimablement parvenir.

Summary

The ribonucleic and thymonucleic acids are anti-sulphamide for *Eremothecium Ashbyii* and for a *Saccharomyces*. This effect is due partly to purines, first of all to adenine, but not to any pyrimidines. For *Saccharomyces*, the action of adenine is $1/10$ of that of PAB acid. The suggestion is made that the bacteriostatic effect of the sulphamide is connected with the nucleic acids of the cytoplasm and the nucleus. Those are studied cytologically with help of the ribonuclease-method of BRACHET. Strong differences appear between the normal cells and the intoxicated ones.

¹ L. BICHOWSKY, Proc. Soc. exp. Biol. Med. 57, 163 (1944).

² D. W. WOOLLEY, J. biol. Chem. 152, 225 (1944).

³ R. D. HOUSEWRIGHT et S. A. KOSER, J. inf. Dis. 75, 113 (1944).

¹ J. BRACHET, Arch. Biologie (Liège) 53, 207 (1941).

² R. JEENER et J. BRACHET, Enzymologia 9, 222 (1943).

Les manifestations électriques consensuelles de l'activité rétinienne chez l'homme (Electrorétinographie binoculaire)

Il existe chez l'homme, comme chez tous les Vertébrés, une différence de potentiel entre la surface antérieure électropositive et la surface postérieure électronégative de la rétine. Ce «potentiel de repos» peut être dérivé, même dans l'obscurité, de la cornée d'une part et de la tempe d'autre part, voisine de la surface postérieure de l'œil. L'éclairement de la rétine produit des variations polyphasiques bien définies de ce potentiel de repos. On appelle aujourd'hui *electrorétinogramme* (ERG) la succession de ces «potentiels d'action ou d'éclairement», dérivés à l'aide d'électrodes impolarisables, puis amplifiés et enregistrés au moyen de galvanomètres à corde ou mieux encore, d'oscillographes électroniques (cf. BOEHM, SIGG et MONNIER¹, 1944; MONNIER et BOEHM², 1945; MONNIER et AMSLER³, 1945).

L'ERG est enregistré de telle façon que toute augmentation de positivité de la cornée ou de la surface antérieure de la rétine produise une déflexion du tracé vers le haut: déflexion positive. Il se caractérise dans ces conditions par les phases suivantes: *a* = variation initiale négative, *b* = élévation primaire positive, assez rapide, suivie d'un abaissement plus lent, qui se prolonge parfois au-dessous de la ligne de base (*b*); *c* = élévation secondaire lente et peu ample. Après la cessation du stimulus le tracé retombe assez brusquement et rejoint la ligne de base (fig. 1A).

Au cours de nos examens électrorétinographiques chez l'homme, nous avons eu la curiosité d'explorer simultanément avec F. BOEHM le comportement bioélectrique des deux yeux pendant l'éclairement d'une seule rétine (électrorétinographie binoculaire). La technique utilisée à cette fin ne différerait pas en principe de celle que nous avons mise au point pour le contrôle objectif du champ visuel (MONNIER⁴, 1946). Elle nécessitait toutefois un double dispositif de dérivation, d'amplification et d'enregistrement:

Méthode: Le sujet est assis devant un périmètre de FOERSTER, dont la mire de l'arc gradué est remplacée par une petite source lumineuse, permettant l'éclairement focalisé des divers champs de la rétine. Un écran sépare les deux yeux, de sorte que l'œil gauche ne perçoit aucune lumière quand, dans l'obscurité, on éclaire électivement l'œil droit. Les manifestations bioélectriques de chaque œil sont explorées à l'aide de deux paires d'électrodes. Une électrode impolarisable du type d'ARSONVAL est mise en contact avec la cornée ou la conjonctive. Une autre électrode impolarisable (type MONNIER et BOEHM) est appliquée sur la peau de chaque tempe. Les potentiels dérivés de la sorte de chaque œil sont amplifiés à l'aide d'amplificateurs push-pull, à trois étages et couplement galvanique direct. Ils sont appliqués ensuite aux plaques de déflexion de deux tubes à rayons cathodiques et enregistrés photographiquement.

Nous avons exploré simultanément les manifestations électriques des deux yeux lors de l'éclairement de la rétine droite (lumière blanche, bleue, verte et rouge), par un faisceau focalisé à 60°, 40° et 20° de la ligne de

fixation. Nous avons répété la même expérience après avoir paralysé l'iris droit en instillant dans le sac conjonctival quelques gouttes d'une solution d'atropine (homatropine, syntropan Roche). L'expérience s'est terminée par un enregistrement simultané des réponses électriques des deux yeux à l'éclairement de l'œil gauche, non atropinisé.

Résultats: L'éclairement du champ nasal de la rétine droite, par un faisceau de lumière blanche, produit un

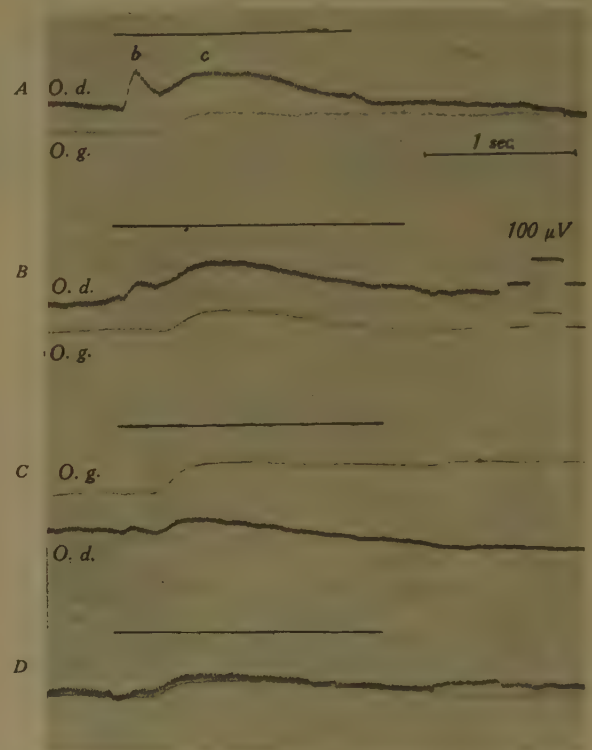


Fig. 1. Electrorétinographie binoculaire chez l'homme. Réponses à l'éclairement de l'œil droit, par un faisceau lumineux formant un angle de 60° avec la ligne du point fixé. (A = lumière blanche, B = lumière bleue, C = lumière verte, D = lumière rouge.) Temps en secondes et amplitude en microvolts. *b* = élévation primaire, *c* = élévation secondaire.

ERG normal à l'œil droit, éclairé, et un effet bioélectrique consensuel à l'œil gauche, non éclairé. L'effet consensuel correspond à l'élévation secondaire (potentiel *c*) de l'ERG ipsilatéral. Il débute en même temps ou quelques millisecondes après elle et atteint son apogée également quelques millisecondes plus tard (fig. 1A). Son amplitude est un peu plus faible. Dans la phase d'élévation, la pente des deux courbes est assez abrupte et rigoureusement parallèle. Le retour à la ligne de base s'effectue par contre en pente plus douce, souvent plus rapidement à l'œil contralatéral qu'à l'œil éclairé. L'excitation de l'œil droit avec des faisceaux de lumière colorée (bleu, vert, rouge) produit les mêmes manifestations binoculaires (fig. 1, B, C, D). La déflexion consensuelle apparaît également 300 millisecondes environ après le début de la stimulation et chemine parallèlement à celle du potentiel *c* de l'ERG ipsilatéral. L'éclairement par un faisceau de lumière rouge peut ne produire, à l'œil ipsilatéral, qu'un potentiel *c* et, à l'œil contralatéral, une déflexion consensuelle positive absolument parallèle, quoique plus tardive (fig. 1 D).

¹ F. BOEHM, B. SIGG et MARCEL MONNIER, *Helv. Physiol. Acta* 2, 481 (1944).

² MARCEL MONNIER et F. BOEHM, *Helv. Physiol. Acta* 3, C 25—27 et C 39—41 (1945).

³ MARCEL MONNIER et M. AMSLER, *Ophthalmologica* 110, 225 (1945).

⁴ MARCEL MONNIER, *C. R. Soc. Biol.*, 13 avril 1946.

Nous nous sommes demandés si la réponse consensuelle était bien de nature rétinienne ou s'il y avait lieu d'envisager une autre cause. Une origine irienne est exclue cependant par le fait que les temps de latence de l'effet consensuel sont différents de ceux d'une réaction irienne. La constriction pupillaire débute 60 msec après le début du stimulus, tandis que le potentiel *c* et la déflection consensuelle correspondante n'apparaissent que 300 msec environ plus tard.

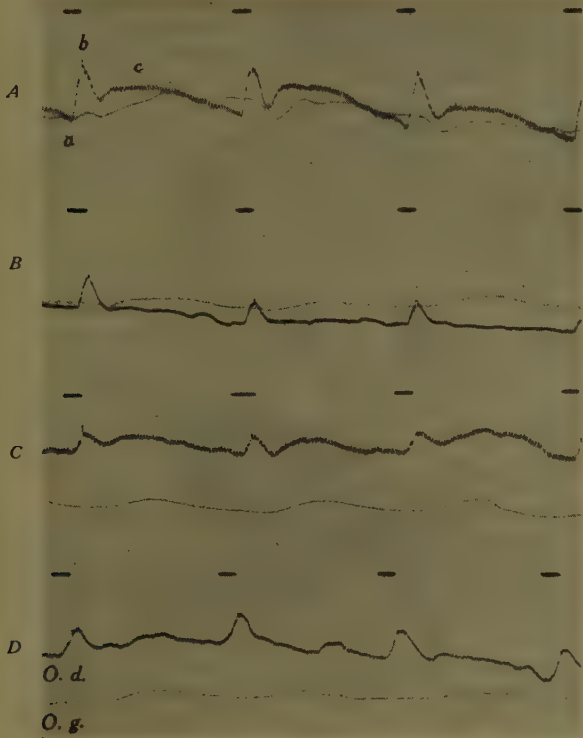


Fig. 2. Réponses binoculaires à l'éclairement intermittent de l'œil droit (flicker; phase claire = $\frac{1}{10}$ sec; phase obscure = 1 sec). A Faisceau de lumière blanche, sous une incidence de 20° ; B *idem* après instillation d'homatropine à droite; C Faisceau de lumière verte, 20° ; D *idem* après homatropine à droite. Temps et amplitude comme sur fig. 1.

Nous avons pratiqué une contre-épreuve et paralysé l'iris droit, par instillation d'homatropine. Dans ces conditions, l'éclairement de l'œil droit produit un ERG ipsilatéral moins ample que normalement et une déflection consensuelle inaltérée, même lorsque le potentiel *c* ipsilatéral est affaibli par l'atropine (fig. 2). L'éclairement de l'œil gauche, non atropinisé, ne produit pas de manifestations consensuelles nettes à l'œil droit, atropinisé, à moins que le potentiel *c* de l'ERG gauche soit bien développé. Précisons enfin que la réaction consensuelle n'a pas les caractères des déflections engendrées par une occlusion des paupières ou par des mouvements oculogyres (électro-oculogramme).

MARCEL MONNIER

Institut de Physiologie de l'Université de Zurich, le 18 avril 1946.

Summary

Binocular Electroretinography in man shows that the elective light-stimulation of one retina produces a normal Electroretinogramm at the stimulated, ipsilateral

eye, furthermore a bioelectric consensual response at the contralateral eye. This latter response consists in a positive deflection, corresponding to increased electropositivity under the corneal electrode. A close synchronism exists between the consensual response and the secondary rise (*c*-potential) of the ipsilateral Electroretinogramm. The consensual response does not appear to be of pupillary or oculomotor origin, but can probably be identified with the *c*-potential, the significance of which will have to be reexamined, as well as the problem of the efferent innervation of the retina.

Der Einfluß von Desoxycorticosteron auf die Azetylcholinwirkung am isolierten Froschherz

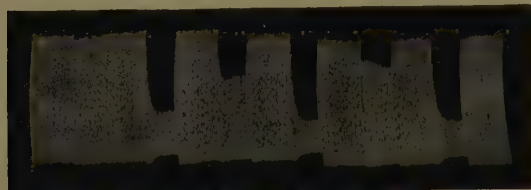
Das Fehlen einer wasserlöslichen Sterinverbindung aus der Reihe der synthetisch dargestellten Wirkstoffe der Nebennierenrinde hat der Prüfung dieser Substanzen am isolierten Froschherz bisher hindernd im Wege gestanden. Mit der Einführung eines wasserlöslichen Glukosids des Desoxycorticosterons in Form des «Percorten wasserlöslich», das eine unbeschränkte Verdünnung in Ringer- oder physiologischer Kochsalzlösung gestattet, war jedoch die Möglichkeit gegeben, direkt am Froschherz die Wirkung des synthetischen Nebennierenrindenhormons zu beobachten.

Am nach STRAUB isolierten Froschherz wurden zunächst Lösungen von reinem Desoxycorticosteron-glukosid und von «Percorten wasserlöslich»¹ in Ringer untersucht, deren p_H 7,15 bis 7,3 betrug. Dabei findet sich für Konzentrationen von 10^{-6} bis 10^{-4} meist eine geringe negativ inotrope Wirkung, die am hypodynamen Herz mitunter etwas deutlicher ist. Vereinzelt kommt es bei Konzentrationen von 10^{-4} zu einer anfänglichen geringen Abnahme der Hubhöhe und nach etwa 10 Sekunden zu einem treppenförmigen Anstieg bis etwa zur Ausgangshöhe, die dann beim nachfolgenden Auswaschen mit Ringer-Lösung teilweise leicht überschritten werden kann. In einer Reihe von Fällen tritt eine schwache positiv chronotrope Wirkung auf; niemals jedoch konnte ein positiv inotroper Effekt beobachtet werden.

Im Gegensatz zu den geringen Erscheinungen, die Desoxycorticosteron allein am Froschherz hervorruft, steht die Beeinflussung der Wirkung von gleichzeitig gegebenem Azetylcholin (Fig. 1). In Konzentrationen von 10^{-4} und 10^{-5} vermag Desoxycorticosteron regelmäßig die negativ inotrope Wirkung von Azetylcholin und die damit häufig einhergehende Hebung der Fußpunkte zu vermindern, vereinzelt sogar nahezu aufzuheben. Ebenso wird der negativ chronotrope Effekt des Azetylcholins abgeschwächt, teilweise kommt es auch zu einer Zunahme der Ausgangsfrequenz. Konzentrationen von 10^{-6} können ebenfalls noch einen allerdings nur geringen hemmenden Einfluß auf die Azetylcholinwirkung ausüben. Die Hemmung der Azetylcholinwirkung tritt sofort auf bei Konzentrationen von 10^{-4} ; seltener auch bei 10^{-5} kommt es mitunter zu einem treppenförmigen Ansteigen der Hubhöhen nach einigen Sekunden (siehe Fig. 2). Eserinzusatz $1:10^5$ ist für die hemmende Wirkung ohne Bedeutung. Wichtig ist dagegen, daß Azetylcholin und Desoxycorticosteron stets gleichzeitig zur Einwirkung gelangen. Läßt man das Herz $\frac{1}{2}$ oder 1 Stunde mit einer Desoxycorticosteron enthaltenden Ringer-Lösung schla-

¹ Für die Überlassung der Versuchsmengen bin ich der Ciba Aktiengesellschaft zu Dank verpflichtet.

gen, wäscht dann kurz mit Ringer aus und setzt anschließend Azetylcholin zu, so zeigt sich kein oder zumindest kein deutlicher Hemmungseffekt. Es scheint also nicht zu einer Anhäufung wirksamer Substanz im Herzmuskel bzw. im Reizleitungssystem zu kommen.



R P R A R B R A R C R A R

Fig. 1. Einfluß von Desoxycorticosteron auf die Azetylcholinwirkung.

R = Tätigkeit des Herzens mit Ringer-Lösung mit Zusatz von Eserin $1:10^5$.

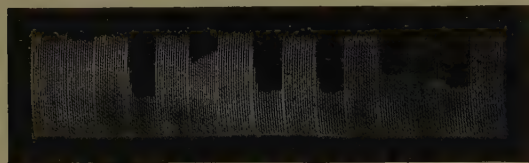
P = Tätigkeit des Herzens bei Zusatz von Desoxycorticosteronglukosid (Percorten) 10^{-5} , p_H 7,3.

A = Tätigkeit des Herzens bei Zusatz von Azetylcholin 10^{-9} .

B = Tätigkeit des Herzens bei Zusatz von Azetylcholin 10^{-9} und Desoxycorticosteronglukosid 10^{-5} , p_H 7,3.

C = Tätigkeit des Herzens bei Zusatz von Azetylcholin 10^{-9} und Desoxycorticosteronglukosid 10^{-4} , p_H 7,15.

Der hemmende Einfluß des Desoxycorticosterons ist nicht spezifisch für die Azetylcholinwirkung, sondern erstreckt sich auch auf andere Cholin derivative. Untersucht wurde das durch die Cholinesterase nicht angreifbare carbaminsaure Cholin (als Chlorid Doryl Merck)



R P R D R E R D R D R F R D R

Fig. 2. Einfluß von Desoxycorticosteron auf die Wirkung von Carbaminoylcholin (Doryl).

R = Tätigkeit des Herzens mit Ringer-Lösung.

P = Tätigkeit des Herzens bei Zusatz von Desoxycorticosteronglukosid (Percorten) 10^{-5} , p_H 7,3.

D = Tätigkeit des Herzens bei Zusatz von Doryl $2,5 \cdot 10^{-8}$.

E = Tätigkeit des Herzens bei Zusatz von Doryl $2,5 \cdot 10^{-8}$ und Desoxycorticosteronglukosid 10^{-5} , p_H 7,3.

F = Tätigkeit des Herzens bei Zusatz von Doryl $2,5 \cdot 10^{-8}$ und Desoxycorticosteronglukosid 10^{-6} , p_H 7,3.

Man beachte den treppenförmigen Anstieg nach Zusatz von Eserin.

und Cholinchlorid. Bei beiden Substanzen ist die Hemmung der cholinergischen Wirkung in etwa gleichem Ausmaß wie bei Azetylcholin zu beobachten (Fig. 2). Dabei ist zu bemerken, daß die angewandte Dosis von Cholinchlorid $0,1 \text{ mg/cm}^3$ im Gegensatz zu den Azetylcholin- (10^{-9}) und Dorylkonzentrationen (10^{-8}) betrug,

also etwa der zur Hemmung erforderlichen Dosis von Desoxycorticosteron in Höhe von $0,1$ bis $0,01 \text{ mg/cm}^3$ entspricht.

Das Bild der Hemmung cholinergischer Stoffe durch Desoxycorticosteron entspricht weitgehend dem bei Zugabe von Aneurin beobachteten Verhalten (AGID und BALKANYI¹, KAISER²). Wir konnten feststellen, daß Aneurinkonzentrationen von 10^{-4} die Azetylcholinwirkung hemmen (vgl. v. MURALT³) und daß dieser Effekt auch bei anderen cholinergisch wirkenden Substanzen, wie Doryl und Cholin, auftritt. Dieses für Aneurin beobachtete Verhalten trifft in gleicher Weise für Desoxycorticosteron zu. Weiterhin ist beiden Substanzen gemeinsam, daß die Hemmung nur bei gleichzeitiger Gabe mit dem cholinergisch wirksamen Stoff deutlich wird. Während jedoch Aneurin nur bis zu einer Konzentration von 10^{-4} einen sicheren hemmenden Einfluß ausübt, ist dieser für Desoxycorticosteron noch in Konzentrationen von 10^{-5} und 10^{-6} nachweisbar.

Der Angriffsort des Desoxycorticosterons im cholinergischen Wirkungsmechanismus ist noch unklar. ZINNITZ⁴ hat an Normal- und Spinalfröschen eine Aufhebung der Azetylcholinwirkung am Herz durch Cholesterinazetat beschrieben, die er auf Einschränkung der Cholinesterasewirkung zurückführt und mit dem dadurch bedingten Fehlen eines wirksamen «Potentialgefälles» zu erklären sucht. Abgesehen von der Unmöglichkeit, die cholinergische Wirkung von Cholin derivaten allein nach dem «Potentialprinzip» erklären zu können (HEUBNER⁵), kann für unsere Versuche, die zum Teil mit Eserinzusatz zur Ringer-Lösung, zum Teil mit durch Cholinesterase nicht angreifbaren Cholin derivaten durchgeführt wurden, eine Beeinflussung der Cholinesterase durch Desoxycorticosteron nicht zur Erklärung herangezogen werden. Erwähnt sei hier noch der Befund von JUNG⁶, der eine antagonistische Beeinflussung von Azetylcholin und Doryl durch Cholin am Froschherz feststellen konnte.

F. GROSS

Physiologisches Institut der Universität Bern, den 20. April 1946.

Summary

The action of desoxycorticosteronglucoside was tested on the isolated frog-heart. In concentrations of 10^{-6} to 10^{-4} a small negative inotropic effect is prevailing. Acting together with acetylcholine, the substance diminishes or abolishes the negative inotropic and chronotropic action of acetylcholine. Eserin has no influence and the inhibition is also observed with cholin chloride and the carbaminoyl ester of choline. This inhibitory action bears a close resemblance to the inhibitory action of thiamin. In both cases a complex mechanism seems to be involved.

¹ R. AGID und J. BALKANYI, C. r. Soc. Biol. Paris 127, 680 (1938).

² P. KAISER, Pflügers Arch. 242, 504 (1939).

³ A. VON MURALT, Exper. 1, 136 (1945).

⁴ F. ZINNITZ, Naunyn Schmiedebergs Arch. 190, 594 (1938).

⁵ W. HEUBNER, Pflügers Arch. 246, 258 (1942).

⁶ F. JUNG, Naunyn Schmiedebergs Arch. 197, 67 (1941).

Compte rendu des publications - Bücherbesprechungen Resoconti delle pubblicazioni - Reviews

The Mathematical Discoveries of Newton

H. W. TURNBULL. 68 Seiten, 6 Fig.
(Blackie & Son Ltd., London 1945) (5 s.)

Trotz der gedrängten Kürze bringt der Verfasser ein umfassendes Panorama der mathematischen Leistungen NEWTONS. Neben der Betrachtung der mathematischen Lehrbücher und Einzelschriften, *De Analysis*, *De Quadratura*, *Geometria Analytica* und der *Arithmetica Universalis*, verfehlt der Verfasser nicht, NEWTONS besondere Leistungen, wie das Binomialtheorem, die Fluxionsrechnung, Winkelteilung, Interpolation und die allgemeine Klassifikation der Kubiken im Zusammenhang darzustellen. Eine Analyse der Geometrie in den *Principia* schließt das Werk ab, welches andererseits mit einer interessanten Schilderung des von OUGHTRED, WALLIS und BARROW vorbereiteten Bodens, auf dem NEWTONS mathematische Entdeckungen reifen konnten, eingeleitet wird. Ein seltenes, sehr charakteristisches NEWTON-Bildnis von W. GANDY jr. ziert das schmucke Bändchen.

Mathematical Cuneiform Texts

O. NEUGEBAUER and A. SACHS. 177 Seiten, 49 Tafeln.
Published jointly by the American Oriental Society and
the American Schools of Oriental Research.
(New Haven, Connecticut, 1945) (5 \$)

Die langerwartete Fortsetzung der «Mathematischen Keilschrifttexte», die bisher in den «Quellen und Studien» (Springer 1935, 1937) herauskamen, ist nun nach achtjährigem Unterbruch in Amerika unter dem Patronat der amerikanischen orientalischen Gesellschaft erschienen. In dem vorliegenden vierten Teil der Gesamtpublikation wird — abgesehen von einer Berliner Tontafel — ausschließlich Textmaterial aus amerikanischen Sammlungen, besonders der Yale Babylonian Collection, New Haven, bearbeitet.

Das Prachtstück des 4. Teils wird durch «Plimpton 322» (Plimpton Library, Columbia University, New York) repräsentiert. Dieser Keilschrifttext enthält nämlich eine Vorschrift zur Bildung der pythagoreischen Zahlen $m^2 + n^2 = l^2$, die auf die «moderne» Vorschrift $m = 2pq$, $n = p^2 - q^2$, $l = p^2 + q^2$ hinausläuft. Dieser Fund bestätigt nicht nur weiter die allgemeine Vorstellung vom Hochstand der babylonischen Arithmetik — im Gegensatz zur Geometrie —, sondern führt sogar noch über den vom Verfasser in seinen «Vorlesungen über die Geschichte der antiken mathematischen Wissenschaften», Bd. 1, skizzierten Stand derselben hinaus. Jener interessante Text verifiziert die früher vom Verfasser ausgesprochene Vermutung, daß der Begriff «pythagoreisch» der älteren mathematikhistorischen Schule besser durch «babylonisch» zu ersetzen sei.

In Disposition und Ausstattung schließt sich das Werk den früher erschienenen Teilen an. Die Keilschrifttexte werden in Tabellen- und Problemtexte aufgeteilt und jeder einzeln nach vorangehender sumerischer resp. akkadischer Transkription übersetzt und kommentiert. Die photographischen Reproduktionen aller Texte geben dem Fachmann weiteres Quellenmaterial an die

Hand. Der ausführliche mathematische Kommentar NEUGEBAUERS vervollständigt das bisherige mathematikhistorische Bild der babylonischen Mathematik mit ihren arithmetischen Feinheiten und den dazu relativ primitiven geometrischen Methoden in der Architektur, dem Befestigungs- und Vermessungswesen. K. GOETZE steuert noch ein besonderes Kapitel über die akkadischen Dialekte der alten Keilschrifttexte bei.

J. O. FLECKENSTEIN

Principes de Physiologie générale

3e édition (1943), 459 pages, 104 figures
(Fr. s. 10.85, Fr. fr. 250.—)

Traité élémentaire de Physiologie humaine

2e édition (1944), 832 pages, 220 figures
(Fr. s. 17.30, Fr. fr. 400.—)

HENRI FRÉDÉRICQ

(Vaillant-Carmanne, Liège, et Masson, Paris 1944)

Beide Bände lehnen sich an die Vorlesungen des Verfassers in Lüttich an. Auf Besonderheiten des dortigen Ausbildungsganges ist es zurückzuführen, daß in den «Grundzügen der allgemeinen Physiologie» — im Folgenden als (I) bezeichnet — Dinge behandelt werden, die nach hiesiger Auffassung in das «Kurze Lehrbuch der Physiologie des Menschen» — im Nachstehenden als (II) vermerkt — gehörten. (I) und (II) bilden eine kaum trennbare Einheit; sie können deshalb nur gemeinsam besprochen werden.

Die Menge des gebotenen Materials, vor allem in Kapiteln, die den besonderen Interessengebieten des Autors entsprechen, geht vielfach über das hinaus, was die Titel «Grundzüge» oder «Kurzes Lehrbuch» erwarten lassen. In quantitativer Hinsicht wären somit kaum Einwände zu erheben. Eine gewisse Kritik dürfte eher gegenüber der erwähnten, nicht ganz zweckmäßigen Aufteilung des Stoffs in zwei Bände, und auch gegenüber der gelegentlich zu weitgehenden Ausscheidung alles Chemischen angebracht sein.

Im ersten Drittel von (I) wird eine mehr orientierende Einführung in Fragen der physikalischen Chemie, die für die Physiologie bedeutsam sind, gegeben (Lösungen, Osmose, Viskosität, Oberflächenspannung, Adsorption usw.). Auch der Kolloidchemie sind einige Abschnitte gewidmet. (Hier sollten in einer späteren Auflage auch die neuen Erkenntnisse über die Formverschiedenheit der Kolloidpartikel, vor allem der Eiweißkörper, und ferner auch die Methoden zu ihrer Bestimmung aufgenommen werden.) Mit der allgemeinen Zellphysiologie befassen sich eine Reihe von bemerkenswerten Abschnitten, in denen unter anderem auf die Struktur des Protoplasmas, Permeabilität, Einwirkung verschiedener physikalischer Faktoren, Zellkultur usw. eingegangen wird. Es sind dies Probleme, die in dieser Form in den üblichen neueren Lehrbüchern in deutscher Sprache entweder nicht, oder nur cursorisch in anderem Zusammenhang behandelt werden. Wie das den tiefen Kenntnissen des Verfassers gerade auf diesen Gebieten entspricht, sind die Kapitel über Erregbarkeit und Reizleitung bei Muskeln und Nerven (Chronaxie, Aktions-

ströme usw.) didaktisch besonders gut gelungen. Das gleiche gilt von den Ausführungen zur neurohumoralen Übertragung, auf die nicht nur in (I), sondern auch in verschiedenen Abschnitten von (II) – (Herz und Gefäße; Magen und Darm; autonomes System) – mit vielen und aktuellen Einzelheiten eingegangen wird.

Von der speziellen Physiologie werden vom Blut nur die zellulären Elemente in (I) behandelt, während Gerinnung, Sauerstofftransport usw. den Lehrbüchern der physiologischen Chemie überlassen bleiben. (Auffallend ist, daß die Blutgruppen nicht besprochen werden.) Ein geschlossenes und sehr aufschlußreiches Bild vermitteln die eingehenden Abschnitte über Herz und Kreislauf auf 180 Seiten von (II). Von der Atmung wird das mehr Mechanische, und die nervöse Regulierung in (II) gebracht; für den Gasaustausch in den Lungen wird wiederum auf Darstellungen der physiologischen Chemie verwiesen. Die Physiologie der Verdauung wird einerseits in (II) (Bewegungen im Verdauungstrakt, Sekretion usw.), andererseits in (I) (Resorption) teilweise recht ausführlich beschrieben, doch wird auf das mehr Chemische, wie z. B. die Tätigkeit der Fermente im Darm, nicht weiter eingegangen. Eine Aufteilung des Stoffs in (I) und (II) ist auch bei den Problemen des Stoffwechsels und der Drüsen mit äußerer und innerer Sekretion vorgenommen worden. Von der Physiologie

der Muskeln und Nerven handeln die schon hervorgehobenen sehr instruktiven Abschnitte in (I). Die Fragen der tierischen Wärme, das Zentralnervensystem, die peripheren Nerven, die Sinnesorgane und die bemerkenswerten Kapitel über das autonome System sind in (II) aufgenommen.

In dem umfangreichen Material sind da und dort gewisse Unstimmigkeiten zu finden, die ebenso wie einige etwas veraltete Abbildungen eliminiert werden sollten. Die Zitierung von Autoren mit Jahreszahl ist entschieden von Vorteil. An manchen Stellen wären aber die gehäuft angeführten Namen zugunsten einiger weniger, an die sich ein wirklicher Fortschritt, und nicht nur eine Bestätigung knüpft, zu reduzieren. Bei den meisten Kapiteln ist in zweckmäßiger Auswahl Literatur zum Weiterstudium angeführt. Durch ein ausführliches Inhaltsverzeichnis wird vor allem die Handhabung von (II) sehr erleichtert. Hervorzuheben ist schließlich noch die überaus klare Sprache und die systematisierende Aufzählung von Fakten und Theorien. Im Interesse einer weiteren Verbreitung, vor allem im Kreis der hier Studierenden, möchte man wünschen, daß sich der Verfasser entschließen könnte, in einer Neuauflage die eigenartige Aufteilung des Stoffs in zwei Bände aufzugeben, und auch die wichtigsten Fragen der physiologischen Chemie mitzubehandeln.

G. BOEHM

Informations - Informazioni - Notes

Experientia majorum

Zur Frühgeschichte des Thermometers

Die bemerkenswertesten Wandlungen innerhalb der Geschichte der Physik dürfte in der neuesten Zeit die Auffassung über die Erfindung des Thermometers erfahren haben. Bis um die Mitte des 19. Jahrhunderts galt noch ganz allgemein der Holländer CORNELIUS DREBBEL (1572–1634) als Erfinder des Thermometers. Nach den Untersuchungen des bekannten Galilei-Biographen EMIL WOHLWILL (1835–1912) entstand diese Meinung auf Grund eines Zusatzes, den der deutsche Übersetzer eines 1624 erschienenen französischen mathematischen Werkes aus dem 17. Jahrhundert zum Titel des Abschnittes über das Thermometer beigefügt hatte. Dieser hatte das Kapitel überschrieben: «*De thermometro sive instrumento Drebbeliano quo gradus caloris frigorisque aera occupantis explorantur*». Erst die gründliche Quellenforschung WOHLWILLS (1865, 1902) und des Basler Physikers FRITZ BURCKHARDT (1830–1913), die zum Teil in den Verhandlungen der Naturforschenden Gesellschaft Basel veröffentlicht wurden (1867, 1871, 1902, 1903), brachten Licht in die bis dahin reichlich dunkle Angelegenheit. Allerdings verstieg man sich jetzt ins entgegengesetzte Extrem, indem die Verdienste DREBBELS überhaupt geleugnet wurden. So konnte der namhafte Physikhistoriker ERNST GERLAND in seiner populären Schrift über «Das Thermometer» (Berlin 1885) schreiben: «Nichts beweist so schlagend, wie sehr den Naturwissenschaften geschichtlicher Sinn noch immer mangelt, als daß trotz der abschließenden Arbeiten von WOHLWILL und BURCKHARDT man immer noch nicht einsehen will, daß nicht der Holländer DREBBEL, sondern daß GALILEI das Thermometer erfunden hat.»

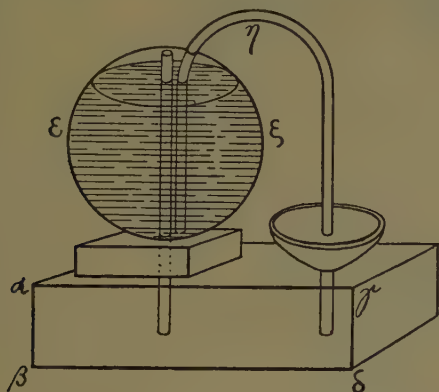
Die geschichtliche Wahrheit liegt auch hier in der Mitte, und GERLAND selber schreibt etwa zwei Jahr-

zehnte später in seiner «Geschichte der Physik» (München und Berlin 1913), die von seinem Schwiegersohn H. v. STEINWEHR herausgegeben wurde: «So tritt also der italienischen Erfindung eine holländische ebenbürtig an die Seite, dem zweiteiligen das einteilige Thermometer. Während jenes auf GALILEI zurückzuführen ist, so geht dieses von DREBBEL aus, und so war der Kölner Erzpriester KASPAR ENS wohl berechtigt, 1628 in seinem «*Thaumaturgus mathematicus*» das Thermometer *Instrumentum Drebbelianum* zu nennen, welche Bezeichnung in dem französischen Original, den «*Récréations mathématiques*» des Pater LEURECHON, woraus er seine Kenntnisse schöpfte, nicht angewendet war, ebenso wie HUYGENS, der 1664 (*Oeuvres complètes*, t. V, LA HAYE 1893, p. 127) dem italienischen Instrument das DREBBELSche gegenüberstellt.»

Wenn man also abschließend wird feststellen dürfen, daß GALILEI und DREBBEL unabhängig voneinander das Thermometer erfunden haben, so ist ebenso sicher, daß GALILEI die ersten Versuche der alten Physiker zur Wärmelehre bekannt waren. Schon bei HERON von Alexandria (2. Jahrhundert v. Chr.), einem der vielseitigsten Vertreter der exakten Wissenschaften des Altertums, ist ein Thermoskop beschrieben. Nach der Übersetzung WILHELM SCHMIDTS (Leipzig 1899, Bd. 1, S. 225) lautet diese Beschreibung folgendermaßen: «Die sogenannte Traufe (Libás) wird tröpfeln, wenn die Sonne darauf scheint. Durch eine geschlossene Basis $\alpha\beta\gamma\delta$ stecke man einen Trichter, dessen Rohr (Schaft) ganz dicht bis auf den Boden reiche. Ferner sei $\epsilon\zeta$ eine kleine Kugel, von der nach der Basis eine Röhre gehe, welche nur wenig Abstand vom Boden des Gefäßes und der Kugelwand habe. Ein gebogener, luftdicht in die Kugel eingepaßter Hebel führe nach dem Trichter. In die Kugel thue man Wasser. Scheint nun die Sonne auf die Kugel, so wird die Luft darin erwärmt und drängt die Flüssigkeit hinaus. Diese geht durch den Heber η

nach außen und dringt durch den Trichter in die Basis. Wird die Kugel in den Schatten gestellt, so saugt die Röhre die Flüssigkeit wieder auf und füllt das entstandene Vakuum aus, nachdem die Luft durch die Kugel entwichen ist. Dies wiederholt sich, so oft die Sonnenstrahlen darauf fallen.» (Vgl. untenstehende Abbildung nach dem Original, Ausgabe W. SCHMIDT.)

Die bei HERON, zum Teil nach älteren Gelehrten (PHILON von Byzanz, KTESIBIOS) beschriebenen pneumatischen Apparate, die wohl in ägyptischen Tempeln zur selbsttätigen Öffnung der Türen, zur Herstellung



von Springbrunnen usw. verwendet wurden — HERONS «Pneumatika» weist nicht weniger als 78 Stellen auf, in denen derartige Apparate geschildert sind — waren wohl GALILEI bekannt. Und nachdem er offenbar im Jahre 1592, kurz nach dem Antritt seiner Professur in Padua, seinen Thermometer erfunden hatte, waren es vor allem italienische Forscher (wie der venezianische Edelmann FRANCESCO SAGREDO, der Benediktiner B. CASTELLI, der Iatrophysiker S. SANTORIO), die sich um die Weiterentwicklung des neuen Apparats verdient machten. SANTORIO benutzte das von ihm konstruierte Thermoskop (ein offenes Luftthermometer) auch zur Temperaturmessung bei Kranken, indem er die Wärme der ausgeatmeten Luft oder die in der Hohlhand gemessene Temperatur seinen klinischen Beobachtungen zugrunde legte. Auch der Schritt vom offenen Luftthermometer zum geschlossenen Thermometer wurde zuerst in Italien getan, und zwar innerhalb der 1657 gegründeten «Accademia del Cimento», in deren Abhandlungen die ersten Weingeistthermometer ausführlich beschrieben und dargestellt sind (1667). Um die Entwicklung der Thermometrie machte sich vor allem der Gründer dieser Akademie, der Großherzog FERDINAND II. von der Toskana (1610–1670) verdient, der auch andere physikalische Apparate konstruierte.

Wie weit die Herstellung der verschiedenen Arten von Thermometern kurz vor der Mitte des 17. Jahrhunderts bereits gediehen war, zeigt der Reisebericht des Lyoner Arztes BALTHASAR DE MONCONYS (1611–1665), der am 6. November 1646 in Florenz den Schüler GALILEI, den Erfinder des Barometers, EVANGELISTA TORRICELLI (1608–1647) besuchte. Wie er in seiner kulturgeschichtlich höchst aufschlußreichen Schilderung («Journal des voyages... où les Scavants trouveront un nombre infini de nouvetez, en Machines de Mathématique, Expériences Physiques...», Bd. 1, S. 131) berichtet, soll ihm TORRICELLI die verschiedenen Thermometer des Großherzogs folgendermaßen beschrieben haben: «Comment se faisaient les thermometres du grand Duc, l'un par quantité de vessies de verre d'inégale pesanteur, mais presque aussi legeres que l'eau, si bien qu'elles devenaient plus legeres successivement,

à mesure que l'eau se condensait et se faisait plus grave: l'autre, avec deux bouteilles l'une plus pesante que l'eau qui faisoit l'effet que les cy-dessus, & l'autre trouée & avec de l'eau dedans & y en entrant d'avantage par la condensation de l'air, elle devient plus pesante & enfoncée; il me fit aussi observer que lorsque l'eau se congele, il s'efleue une quantité de vessie qui s'évaporent, & qu'à mesure que l'eau se va condensant son volume ou masse se diminue, mais quand elles veulent geler tout à fait, elle s'enfle beaucoup, & cela peut estre à cause de la quantité de ses esprits ou corpuscules qui se hastent de sortir de ces vessies, où le froid les attrapant les retient, & l'on les voit dans la glace qui par ce moyen est augmentée de volume.» DE MONCONYS, der einen ganzen Monat in Florenz verweilte, berichtet also über ein Thermoskop mit geschlossenen und eines mit offenen Glaskugeln, ohne jedoch das in Florenz zuerst angegebene geschlossene Weingeistthermometer an dieser Stelle zu erwähnen. Aus einer andern Stelle seines Reisetagebuchs ist jedoch zu entnehmen, daß er ein derartiges neues Thermometer mit sich führte. Schon ein halbes Jahrhundert nach der Erfindung des Thermometers durch GALILEI stand also dieses Instrument in seinem Ursprungsland in den verschiedensten Formen und für die verschiedensten Zwecke zur Verfügung. Zu einem den strengen Anforderungen der Wissenschaft und den Bedürfnissen der Praxis entsprechenden Meßgerät wurde es jedoch erst im Laufe des 18. Jahrhunderts.

H. BUESS

Aufruf des International Council of Scientific Unions (I.C.S.U.)

Vom I.C.S.U. aus ergeht ein Aufruf an wissenschaftliche Organisationen und einzelne Gelehrte mit der Bitte um Stellungnahme zu den durch die Entwicklung kriegstechnisch wichtiger Erfindungen der freien wissenschaftlichen Forschung auferlegten Beschränkungen der Publikation.

Von vielen Seiten ist die berechtigte Befürchtung ausgesprochen worden, daß als Folge des vergangenen Krieges der Wissenschaft eine Geheimhaltung im Interesse nationaler Verteidigungsfragen auferlegt werde und daß dadurch der freie Austausch wissenschaftlicher Güter in der schwersten Weise betroffen werde. An der Zusammenkunft des I.C.S.U. in London am 4. Dezember wurde beschlossen, daß ein besonderer Bericht über diese Frage an der Julikonferenz 1946 vorgelegt werden solle. Von allen Wissenschaftlern und wissenschaftlichen Organisationen werden Beiträge und Stellungnahmen erbeten, damit das wichtige Problem der Befreiung der Wissenschaft aus kriegsbedingten Fesseln mit Gewicht vertreten werden kann.

Die Königlich-Niederländische Akademie der Wissenschaften (vgl. Nature 157, 17 [1946]) und die American Federation of Scientists haben bereits energische Resolutionen beschlossen. Eine gleichgestimmte Adresse hat A.H.COMPTON vor der American Philosophical Society und National Academy of Sciences (vgl. Nature 157, 146 [1946]) und H.H.DALE vor der Royal Society (vgl. Nature 156, 677 [1945]) verlesen. Auch A.V.HILL hat, besonders in einer Adresse vor der Royal Empire Society (vgl. United Empire 36, Nr. 2 [1945]), auf die Gefahren hingewiesen.

Besonders instruktiv ist die Resolution, die in der Königlich-Niederländischen Akademie der Wissenschaften am 27. Oktober 1945 gefaßt wurde. Sie lautet (in freier Übertragung):

«1. Die Atomenergie ist der Menschheit auf Grund wissenschaftlicher Forschung als neue Energiequelle nutzbar gemacht worden.

2. Weitreichende Möglichkeiten für eine Verbesserung der Weltwirtschaft haben sich damit geöffnet.

3. Leider haben die Entdeckungen zuerst zur Entwicklung der Atombombe mit der ihr innewohnenden grauenhaften Fähigkeit zu Zerstörungen geführt.

4. Die Männer der Wissenschaft, die diese neuen Möglichkeiten erschlossen haben, sind sich ihrer Verantwortung wohl bewußt.

5. Mit Rücksicht auf die weitere Förderung der Wissenschaft und die damit zusammenhängende Entwicklung des sozialen Wohlstandes und der Hygiene darf es nicht sein, daß Ergebnisse wissenschaftlicher Forschung geheimgehalten werden.

Die Akademie appelliert daher an das Verantwortungsgefühl der Regierungen und wissenschaftlichen Organisationen, sie möchten in dem Sinne mitwirken, daß die Früchte der wissenschaftlichen Forschung einzig und allein der Zivilisation zugute kommen, und sie möchten verhindern, daß sie zu einer Gefahr werden.

Die Akademie spricht den Wunsch aus, die wissenschaftliche Welt möge in allen Diskussionen über diese Fragen dauernd und angemessen vertreten sein.

Die Akademie fordert alle wissenschaftlichen Organisationen in anderen Ländern auf, diese Begehren aktiv zu unterstützen, damit die ganze wissenschaftliche Welt ihren Wunsch zum Ausdruck bringt, mit der vollen Last der Verantwortung für die Ergebnisse wissenschaftlicher Forschung betraut zu werden und die besten Dienste in der Anwendung dieser Ergebnisse zugunsten des Wohles der Menschheit anzubieten.»

Diese Feststellungen zeigen deutlich, worin eine heute bestehende Gefahr besteht. Es wird der Wunsch ausgesprochen, daß möglichst viele Gelehrte und wissenschaftliche Organisationen ihre Stimme zu Gehör bringen, damit die resultierende Meinung zur Wiederherstellung der Wissenschaft in ihrer alten internationalen Integrität führe. Der Sekretär des Committee on Science and its Social Relations (C.S.S.R.), Prof. J. M. BURGERS, bittet um Zusendung entsprechender Meinungsäußerungen bis zum 1. Juni 1946 (Adresse: van Houtenstraat 1, Delft, Holland).

A. v. M.

Congrès

L'Organisation Météorologique Internationale (O.M.I.) dont l'origine remonte à l'année 1871, tint sa première session d'après-guerre — une Conférence extraordinaire des Directeurs des Services météorologiques du monde — du 25 février au 2 mars 1946 à Londres, en présence des délégués de 46 pays. Sous la présidence du Dr TH. HESSELBERG, président du Comité Météorologique International (C.M.I.), un échange de vues très fertile eut lieu sur la composition interne de l'organisation, sur ses relations avec d'autres organismes internationaux et notamment sur la reprise de la coopération internationale dans les différentes branches de la météorologie. Quant à cette collaboration, les discussions ont produit des directives précieuses pour le travail futur surtout des Commissions chargées de l'organisation du service général de prévision et du service de protection météorologique de l'aéronautique. Le premier de ces services bénéficiera de divers perfectionnements introduits pendant la guerre, avant tout dans les pays alliés, et relatifs aux méthodes d'observation et d'analyse aérologiques, au développement des réseaux météorologiques

sous l'influence d'exigences militaires et à la transmission des messages sous forme chiffrée. La protection météorologique de l'aéronautique se trouve à son tour en face de nouvelles tâches dues à l'introduction du trafic aérien transocéanique, à l'extension des réseaux aériens en général et à l'apparition d'un nouveau et puissant organisme chargé de la coordination des activités aéronautiques sur la base d'une convention internationale, c'est-à-dire de l'Organisation Provisoire de l'Aviation Civile Internationale (O.P.A.C.I.) dont le siège permanent est à Montréal. L'O.M.I. est en train d'établir avec l'O.P.A.C.I. des relations analogues à celles qu'elle entretenait, avant la guerre, avec la Commission Internationale de Navigation Aérienne (C.I.N.A.) et qu'elle entretient avec d'autres organisations internationales intéressées à la météorologie. En outre, l'O.M.I. aspire à une affiliation à l'O.N.U., sans toutefois perdre son universalité et son indépendance.

D'autres décisions importantes ont encore été prises à Londres, comme, par exemple, des mesures concernant la récupération du matériel météorologique perdu et la publication des observations météorologiques recueillies pendant la guerre, l'emploi de machines statistiques pour les besoins de la météorologie, l'encouragement de la formation météorologique dans les différents pays, la création d'instituts internationaux de recherches, l'échange de météorologistes entre pays, etc.

Le Comité Météorologique International s'est reformé, les quatorze Commissions techniques de l'O.M.I. — à l'exception de la Commission spéciale de Météorologie aéronautique — ont été dissoutes; sept ont été rétablies et deux nouvelles créées. Ces neuf commissions sont les Commissions: Aérologique, de Bibliographie et de Publications, Climatologique, Hydrologique, des Instruments et des Méthodes d'Observation, de Météorologie Agricole, de Météorologie Maritime, de la Projection des Cartes Météorologiques, et des Renseignements Synoptiques du Temps. En plus des cinq Commissions régionales déjà existantes, c'est-à-dire pour l'Afrique, l'Asie, l'Amérique du Sud, l'Amérique du Nord et Centrale, et le Sud-Ouest du Pacifique, une sixième, pour l'Europe, a été instituée. Le nouveau Comité, dont la présidence a été confiée à Sir NELSON K. JOHNSON, directeur du Service Météorologique de Grande-Bretagne, a tenu, après la Conférence des Directeurs, sa première session. La seconde aura lieu à Paris en juillet 1946; sa tâche sera surtout d'examiner les résolutions prises, immédiatement avant, par la nouvelle Commission régionale pour l'Europe, par la Commission des Renseignements Synoptiques du Temps et par la Commission de Météorologie Aéronautique. De plus, le Comité s'occupera du projet d'une Convention météorologique internationale, établi en 1939 déjà. La prochaine Conférence des Directeurs aura lieu en 1947 à Washington, précédée par des sessions des commissions à Toronto.

Depuis 1939, le Secrétariat de l'O.M.I. est fixé à Lausanne sous la direction du Dr G. SWOBODA. S.

REGENERATIONES

Zeitschrift für Chemie

Die Monatshefte für Chemie erscheinen wieder im Springer-Verlag, Wien. Herausgeber sind L. EBERT, E. SPÄTH und F. v. WESSELY. Die Schriftleitung hat F. GALINOVSKY übernommen. Im März 1946 wurde das erste Heft des Bandes 76 herausgegeben.

DDT **Geigy** DDT

Les insecticides DDT ont été créés par Geigy.

Les produits DDT-GEIGY
GESAROL NEOCIDE TRIx sont en vente dans le
monde entier.

GESAROL

NEOCID

GESAREX

NEOCIDOL

TRIX



Lonza

ELEKTRIZITÄTSWERKE UND CHEMISCHE FABRIKEN · AKTIENGESELLSCHAFT
FABRIKEN IN GAMPPEL, VISP, SINS · VERWALTUNG UND VERKAUFSBÜRO IN BASEL

Ammoniak, flüssig und wasserfrei, Salmiakgeist, Salpetersäure und Mischsäure aller Grädigkeiten

*Ammonsulfat, Natriumnitrat, Ammonnitrat, Natriumnitrit, Natriumazid in besonders reiner
Qualität für technische Zwecke*

*Formaldehyd, Acetaldehyd, Paraldehyd, Crotonaldehyd, Essigsäure, Eisessig, Essigsäure-Anhydrid,
Natriumacetat, Pentaerythrit*

Methyl- und Butylalkohol und deren Acetate, Isopropylalkohol

Aceton, Äthylacetat und Speziallösungsmittel · Cellulose-Acetate in allen Qualitäten

Dicyandiamid, Guanidinnitrat · Nitrobenzol, Anilin, Acetanilid



ELEKTRISCHE WÄRMEGERÄTE
FÜR LABORATORIEN

SALVIS AG. LUZERN
FABRIK ELEKTR. APPARATE



Apiezon-Produkte

Dichtungs-Oele und -Fette für Vakuumarbeiten
sind wieder sofort lieferbar

CARL KIRCHNER AG., BERN

Telephon 2 45 97

Freiestraße 12

Elektrophorese- Apparaturen

neuester Ausführung

«**FOKAL**»

a) zur direkten Diagrammaufnahme nach
Tiselius-Svensson

Literatur:

TISELIUS, A., Kolloidzeitschrift Bd. 83, Seite 129 (1938)
TISELIUS, A., Harvey lectures Bd. 35, Seite 37 (1939-40)
SVENSSON, H., Kolloidzeitschrift Bd. 87, Seite 181 (1939)
SVENSSON, H., Kolloidzeitschrift Bd. 90, Seite 141 (1940)
SVENSSON, H., Arkiv för kem., Min. och. Geol. Bd. 22, A. No. 10
Seite 1 (1946)
WIEDEMANN, E., Schweiz. med. Wschr. Bd. 74, Seite 566 (1944)
WIEDEMANN, E., Schweiz. med. Wschr. Bd. 75, Seite 229 (1945)
WIEDEMANN, E., Schweiz. med. Wschr. Bd. 76, Seite 241 (1946)

b) zur Aufnahme von Skalendiagrammen
nach O. Lamm

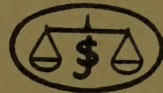
Literatur:

LAMM, O., Nova Acta reg. soc. sci. Upsallensis Bd. 10, No. 6
(1937)

Autorisierter Hersteller:

STRÜBIN & Co.

Gerbergasse 25 - Basel (Schweiz)



JOHNSON

Indikator- und Reagenzpapiere

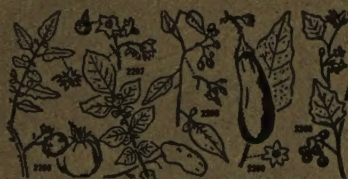
Ausführlicher Spezialprospekt
auf Verlangen

Alleinverkauf für die Schweiz:

CARL BITTMANN

BASEL

Telephon (061) 22238 Petersgraben 33



EDUARD THOMMEN

TASCHENATLAS DER SCHWEIZER FLORA

MIT BERÜCKSICHTIGUNG
DER AUSLÄNDISCHEN NACHBARSCHAFT

ÜBER 3000 SCHWARZWEISSFIGUREN
MIT ANGABE DER BLÜTENFARBE



VERLAG BIRKHÄUSER BASEL

EDUARD THOMMEN

TASCHENATLAS DER SCHWEIZER FLORA

Mit Berücksichtigung der ausländischen Nachbarschaft
Über 3000 Schwarzweißfiguren mit Angabe der Blütenfarbe

Dieser neue Taschenatlas, ein handliches Bändchen in bequemstem Format, wird allen denen ein wertvolles Hilfsmittel sein, die sich von Berufs wegen, im Schulbetrieb oder aus Liebhaberei mit der reichen Flora der Schweiz und ihrer Nachbargebiete befassen. Er bildet die illustrative Ergänzung zu den im Gebrauch befindlichen Bestimmungsbüchern, deren Benutzung er erheblich erleichtert. Durch Vereinfachung der Darstellung, die mit bescheidenem Aufwand auskommt und dennoch klar bleibt, ist es dem Verfasser gelungen, auf 240 Seiten mehr als 3000 Arten und Formen unterzubringen, ein Anschauungsmaterial, wie es in dieser Vollständigkeit auf so knappem Raum noch nirgends zusammengetragen worden ist. Angaben über die Blütenfarbe ermöglichen es dem Benützer, die Schwarzweißfiguren gegebenenfalls selber zu kolorieren.

XVI + 294 Seiten. Format 18,7 × 11,5 cm. Gewicht 300 g.

Schmiegsam in Ganzleinen gebunden Fr. 12.50.

Zu beziehen durch die Buchhandlungen.

VERLAG BIRKHÄUSER BASEL



Expérience et méthode scientifique: Telles sont les normes qui régissent la fabrication et le contrôle de nos produits. C'est pourquoi efficacité, innocuité et sécurité restent les caractéristiques de la marque CIBA.

C I B A

SOCIÉTÉ ANONYME, BÂLE